

Детская эндокринология. Атлас



ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Под редакцией И.И. Дедова, В.А. Петерковой

АТЛАС



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Содержание

Предисловие

Участники издания

Список сокращений и условных обозначений

1. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ
2. ДИФФУЗНО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)
3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА
4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
5. МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА
6. СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
7. СИНДРОМАЛЬНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ
8. ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ
9. ОСТЕОХОНДРОДИСПЛАЗИИ
10. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ
11. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ДЕФИЦИТ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ)
12. ГИПОГОНАДИЗМ
13. СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА
14. СИНДРОМ КАЛЬМАНА
15. ГИНЕКОМАСТИЯ
16. СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕНАМ
17. ДЕФИЦИТ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ
18. БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА
19. ФЕОХРОМОЦИТОМА
20. ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ
21. ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ
22. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ
23. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ
24. ГИПОПАРАТИРЕОЗ
25. ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
26. ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ
27. СОМАТОТРОПИНОМА (СТГ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА)
28. ПРОЛАКТИНОМА (ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА)
29. КРАНИОФАРИНГИОМА
30. РАХИТОПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
31. ОЖИРЕНИЕ
32. СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ
33. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ В ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Литература

Аннотация

Атлас по детской эндокринологии является первым подобным отечественным изданием. В нем обобщили собственный многолетний клинический опыт сотрудники Института детской эндокринологии Федерального эндокринологического центра Министерства здравоохранения России. В книге представлены критерии диагностики и лечения эндокринных заболеваний у детей, в том числе орфанных болезней. Описание клинических случаев иллюстрировано уникальными фотографиями. Атлас будет полезен как начинающим, так и опытным специалистам. Издание предназначено для врачей-эндокринологов, педиатров, неонатологов, врачей общей практики, ординаторов и студентов медицинских вузов. Создание Атласа осуществлено при содействии российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы "Альфа-Эндо". Программа "Альфа-Эндо" финансируется АО "Альфа-Банк" и проводится ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России и Фондом поддержки и развития филантропии "КАФ".

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие коллеги!

Перед вами необычный атлас - в нем обобщен 25-летний уникальный клинический опыт Института детской эндокринологии Федерального эндокринологического центра Министерства здравоохранения России. Все эти годы в институте работала большая команда ученых, чьи имена известны не только в России, но и в международных кругах.

Бурное и широкомасштабное развитие медицинской науки, совершенствование методов диагностики и лечения произвели настоящую революцию в детской эндокринологии. Современному врачу просто необходимо иметь высочайший уровень подготовки, чтобы ориентироваться в этой отрасли и в буквальном смысле ежедневно спасать наших юных соотечественников.

Знание клинических проявлений является основой правильного диагноза. Большинство эндокринных заболеваний у детей являются орфанными, поэтому даже опытный врач может встретиться с ними впервые. Важно «распознать» болезнь, а для этого необходимо хотя бы однажды увидеть, как заболевание проявляется клинически. Эта потребность и привела нас к созданию атласа, который вы держите в руках.

В книге представлены наиболее показательные клинические случаи как по частым, так и по редким и очень редким заболеваниям. Все фотографии сделаны сотрудниками института, в который с последней надеждой съезжают за помощью больные со всей нашей огромной страны и даже из-за рубежа. Выход атласа приурочен к 75-летию академика РАН Ивана Ивановича Дедова, под чьим

Источник KingMed.info

непосредственным руководством осуществлялась эта работа. Коллектив Института детской эндокринологии с благодарностью посвящает ему настоящую книгу.

Чл.-кор. РАН В.А. Петеркова

Создание Атласа осуществлено при содействии российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.



УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главные редакторы

Дедов И.И. - акад. РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Петеркова В.А. - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Авторский коллектив

Сотрудники ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России:

Богова Е.А. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Емельянов А.О. - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник;

Зильберман Л.И. - канд. мед. наук, старший научный сотрудник;

Калинченко Н.Ю. - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник;

Карева М.А. - канд. мед. наук, зав. отделением;

Колодкина А.А. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Куликова К.С. - аспирант;

Кураева Т.Л. - д-р мед. наук, зав. отделением;

Меликян М.А. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Нагаева Е.В. - канд. мед. наук, зав. отделением;

Окороков П.Л. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Орлова Е.М. - канд. мед. наук, старший научный сотрудник;

Титович Е.В. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Тюльпаков А.Н. - д-р мед. наук, зав. отделением;

Стребкова Н.А. - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник;

Ширяева Т.Ю. - канд. мед. наук, зав. отделением;

Чикулаева О.А. - канд. мед. наук, зам. главного врача.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♦ - торговые наименования лекарственных средств
- ® - лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
- АД - артериальное давление
- АДГ - антидиуретический гормон
- АДФ - аденозиндифосфат
- АЗН - атрофия зрительного нерва
- АКТГ - адренокортикотропный гормон
- АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
- Г-6-Р - глюкозо-6-фосфат
- ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГР - гормон роста
- ГТТ - глюкозотолерантный тест
- ДР - диабетическая ретинопатия
- ЗВУР - задержка внутриутробного развития
- ИДГР - изолированный дефицит гормона роста
- ИМТ - индекс массы тела
- ИРИ - иммунореактивный инсулин
- ИРФ-1 - инсулиноподобный ростовой фактор 1
- ИРФСБ - ИРФ-связывающий белок
- КТ - компьютерная томография
- ЛГ - лютеинизирующий гормон
- МАУ - микроальбуминурия
- МДГА - множественный дефицит гормонов аденогипофиза
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- МЭН - множественные эндокринные неоплазии
- НД - несахарный диабет
- НГН - нарушение гликемии натощак
- НСД - неонатальный сахарный диабет
- НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
- ОГТТ - оральная глюкозотолерантная проба
- ПГА - первичный гиперальдостеронизм
- ППР - преждевременное половое развитие
- ПСМ - препараты сульфонилмочевины
- ПССП - пероральные сахароснижающие препараты
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
- св.Т₃ - свободный трийодтиронин

Источник KingMed.info

св.Т₄ - свободный тироксин

СД - сахарный диабет

СНТ - сенсорная тугоухость

СРР - средний рост родителей

СТГ - соматотропный гормон

Т₃ - трийодтиронин

Т₄ - тироксин

ТРГ - тиреотропин-рилизинг-гормон

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ЦНС - центральная нервная система

ЦР - целевой рост

ЩЖ - щитовидная железа

ЩФ - щелочная фосфатаза

5-APII - 5-альфа-редуктаза II типа

17-ОНП - 17-гидроксипрогестерон CGMS (continuous glucose monitoring system) - система постоянного мониторингирования глюкозы

HbA_{1c} - гликированный гемоглобин

HLA - основной комплекс гистосовместимости

SD (standard deviation) - стандартное отклонение

SDS (standard deviation score) - коэффициент стандартного отклонения VEGF (vascular endothelial growth factor) - сосудистый эндотелиальный фактор роста

1. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Частота

От 1 случая на 3000-4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1 случая на 6000-7000 новорожденных в Японии.

Этиология и патогенез

- ◆ Дисгенезия щитовидной железы (ЩЖ) - агенезия, гипоплазия, дистопия - 85-90%.
- ◆ Дисгормоногенез [дефекты - рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), транспорта йода, пероксидазной системы, синтеза тиреоглобулина] - 5-10%.
- ◆ Вторичный, третичный гипотиреоз, периферическая резистентность к тиреоидным гормонам, транзиторный гипотиреоз - 3-4%.

Генетика врожденного гипотиреоза

В настоящее время все причины формирования дисгенезии ЩЖ и врожденного зоба не определены. При нарушении в закладке, формировании и миграции ЩЖ доказаны дефекты генов *PAX8*, *TTF1 (NKX2.1)*, *TTF-2 (FOXE1)*, *TSHr*. Причины врожденного зоба - различные нарушения транспорта или органификации йода, синтеза тиреоглобулина или реутилизации моно- и дийодтирозинов и, как следствие, нарушение синтеза тиреоидных гормонов [дефекты генов *NIS (SLC5A5)*, *TPO*, *SLC26A4*, *DUOX1 (THOX1)*, *DUOX2 (THOX2)*, *DUOXA2*, *TG*, *DEHAL1*].

Клиническая картина

- ◆ Сухость, бледность, мраморность кожного покрова.
- ◆ Большой язык.
- ◆ Гипотермия (холодные кисти, стопы).
- ◆ Мышечная гипотония.
- ◆ Амимия.
- ◆ Ломкие, сухие, тусклые волосы.
- ◆ Позднее закрытие родничков.
- ◆ Задержка роста.
- ◆ Глухость сердечных тонов, брадикардия.
- ◆ Запоры.
- ◆ Поздняя смена зубов.

Диагностика

- ◆ Данные неонатального скрининга (уровень ТТГ $>20,0$ мкЕд/мл).
- ◆ Исследование гормонов в сыворотке крови [повышение уровня ТТГ; снижение уровня свободного тироксина (св.Т₄)].
- ◆ Ультразвуковое исследование (УЗИ): аплазия, гипоплазия, эктопия ЩЖ; многоузловой зоб.

Лечение

Препараты левотироксина натрия:

- ◆ доношенным новорожденным - $10,0-15,0$ мкг/кг/сут или $150-200$ мкг/м² поверхности тела;
- ◆ недоношенным новорожденным - $8,0-10,0$ мкг/кг/сут;
- ◆ детям старше 1 года - $100-150$ мкг/м² поверхности тела.

Осложнения гипотиреоза при отсутствии лечения

- ◆ Задержка умственного развития.
- ◆ Выраженная задержка физического развития с хондродистрофическими пропорциями.
- ◆ Анемия.
- ◆ Выпотной перикардит.
- ◆ Гиперплазия гипофиза.
- ◆ Микседема.



а



б

Рис. 1.1. Ребенок в возрасте 10 дней с диагнозом: врожденный гипотиреоз, паренхиматозный многоузловой зоб II степени (а). Он же в 18 лет (б)



Рис. 1.2. Пациентка Н., 3 года. Диагноз: врожденный гипотиреоз (аплазия щитовидной железы), впервые выявленный. Задержка психомоторного развития. Задержка роста (SDS роста -2,5). Железодефицитная анемия средней степени тяжести



Рис. 1.3. Пациентка А. Возраст 11,3 года, SDS роста--6,07, костный возраст - 1,5 года (до лечения L-тироксинном)



а

б

Рис. 1.4. Пациент С., 16 лет. Диагноз: врожденный гипотиреоз (эктопия щитовидной железы в подчелюстную область), поздняя диагностика (в 15,5 лет). Задержка умственного развития. SDS роста--6,31, костный возраст - 3 года (а). Сканограммы щитовидной железы: подъязычная дистопия щитовидной железы (б)

2. ДИФFUЗНО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)

Частота

В 95% случаев причиной гипертиреоза у детей (как и у взрослых) является болезнь Грейвса.

Этиология и патогенез

Системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ.

Клиническая картина

- ◆ Похудение (часто на фоне повышенного аппетита).
- ◆ Потливость.
- ◆ Тахикардия.
- ◆ Внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, а иногда и всего тела.
- ◆ Общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость.
- ◆ Классическая триада - зоб, тахикардия и экзофтальм - встречается примерно у 50% пациентов.
- ◆ На первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда несимметричный), диплопия, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век.

Диагностика

- ◆ Повышение уровня св.Т₄ и/или св.Т₃ и снижение уровня ТТГ.
- ◆ Патогномоничный признак - повышенный уровень антител к рецептору ТТГ.
- ◆ УЗИ ЩЖ: диффузное увеличение ЩЖ, снижение ее эхогенности, усиление кровотока.

Дифференциальная диагностика:

- ◆ заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевой тиреоидит);
- ◆ редкие неаутоиммунные причины тиреотоксикоза.

Лечение

- ◆ Медикаментозная терапия:

- антитиреоидные средства (тиамазол, пропилтиоурацил): у детей и подростков доза обычно составляет 0,2-0,5 мг/кг/сут (0,11,0 мг/кг/сут, максимально - 40 мг/сут);

- β -адреноблокаторы (атенолол, пропранолол, метопролол) в дозах, соответствующих возрасту ребенка, до нормализации пульса.

♦ Хирургическое лечение (тотальная или субтотальная тиреоидэктомия).

♦ Терапия радиоактивным йодом (^{131}I).

Осложнения

♦ Побочные действия тиреостатиков: агранулоцитоз (в 95% случаев - в первые 100 сут терапии).

♦ Аллергические реакции в виде кожной сыпи.

♦ Реже - миалгии и артралгии, желтуха.

♦ Хирургические осложнения у детей отмечают чаще, чем у взрослых: гипопаратиреоз транзиторный и стойкий (менее 2%); более частые осложнения - образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%).



Рис. 2.1. Пациентка А., 4,5 года. Диагноз: диффузно-токсический зоб II степени, стадия субклинического тиреотоксикоза. Двусторонняя эндокринная офтальмопатия (неактивная, легкой степени тяжести) (а-б)

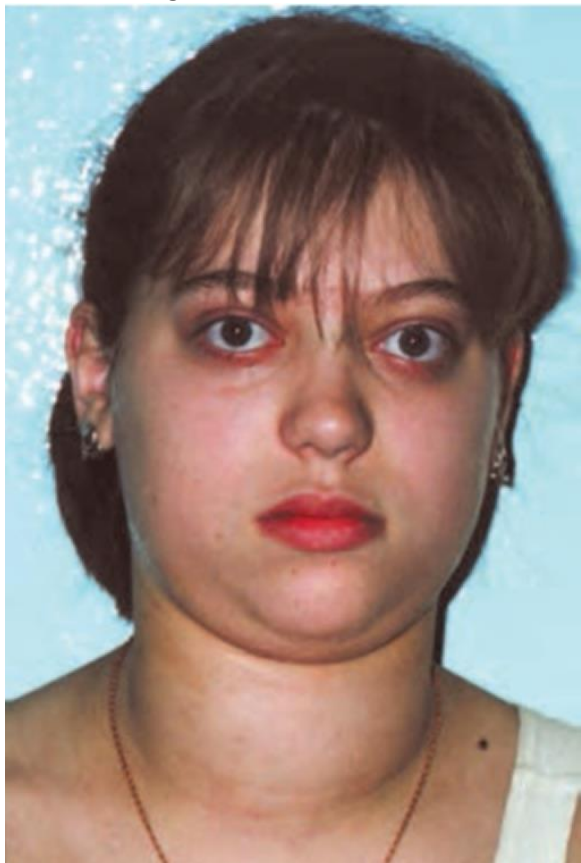


Рис. 2.2. Пациентка 14 лет. Диагноз: диффузно-токсический зоб. Двусторонняя эндокринная офтальмопатия



Рис. 2.3. Пациентка А., 17 лет. Диагноз: Диффузно-токсический зоб. Объем щитовидной железы - 93,0 мл (а, б)

3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА

Частота и распространенность

Сахарный диабет (СД) 1-го типа составляет до 90% всех случаев СД у детей.

Распространенность: в РФ к 2012 г. - 72,4 на 100 тыс. детского населения, заболеваемость - 12,5 на 100 тыс., прирост заболеваемости за 10 лет - 2,8%.

Этиология и патогенез

Аутоиммунная деструкция β -клеток, развивающаяся у генетически предрасположенных лиц под действием факторов окружающей среды (токсины, вирусы, инородные белки).

Классификация

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ISPAD, 2009, с сокращениями).

♦ СД 1-го типа.

♦ СД 2-го типа.

♦ Неиммунные формы СД.

- Генетические дефекты β -клеточной функции (MODY, неонатальный СД, митохондриальный СД и др.).

- Генетические дефекты в действии инсулина (лепречаунизм, синдром Рабсона-Менденхолла, липоатрофический диабет и др.).

- Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД (синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, синдром Дауна и др.).

На рубеже XX-XXI вв. впервые за всю историю человечества у детей и подростков стали регистрировать случаи СД 2-го типа.

Клиническая картина

♦ Полиурия, полидипсия, потеря массы тела.

Лечение

♦ Инсулин в базисно-болюсном режиме человеческими инсулинами или инсулиновыми аналогами (вводят шприц-ручками или с помощью инсулиновых помп).

♦ Диета.

- ◆ Самоконтроль.
- ◆ Физические нагрузки.

Осложнения

- ◆ Диабетический кетоацидоз. Кетоацидотическая кома.
- ◆ Гиперосмолярная кома.
- ◆ Гипогликемия и гипогликемическая кома.
- ◆ Диабетическая ретинопатия.
- ◆ Диабетическая нефропатия.
- ◆ Сенсорно-моторная периферическая нейропатия.
- ◆ Атрофические и гипертрофические формы липодистрофии.
- ◆ Аллергия на инсулин.
- ◆ Инсулиновые отеки.
- ◆ Ограничение подвижности суставов.
- ◆ Липоидный некробиоз.
- ◆ Синдром Мориака.

Классификация диабетической ретинопатии (ДР).

- ◆ 1-я стадия - **непролиферативная ДР** - асимптоматические геморрагии и экссудаты. Снижение остроты зрения наблюдают только в случаях поражения макулярной области.
- ◆ 2-я стадия - **препролиферативная ДР** - множественные экссудаты (сухие и влажные), крупные ретинальные геморрагии, венозные аномалии.
- ◆ 3-я стадия - **пролиферативная ДР** - неоваскуляризации вследствие ретинальной ишемии, приводящие к образованию витреоретинальных тяжей, тракционной отслойке сетчатки и слепоте. У детей эту стадию встречают крайне редко.

Профилактика

Специфическая первичная профилактика отсутствует. Хороший метаболический контроль и своевременная диагностика начальных проявлений осложнений предупреждают их развитие или прогрессирование.



Рис. 3.1. Современные инсулиновые помпы, применяемые в РФ



**Ребенок с СД 1 типа получает
около 2000 инъекций в год**
(4 и более инъекций в день)



- ♦ При использовании инсулиновой помпы это количество сокращается до 120 (1 инъекция в 3 дня)
- ♦ Общее число инъекций сокращается более чем в 15 раз

Рис. 3.2. Способы ношения инсулиновых помп



Рис. 3.3. Использование помповой инсулинотерапии при занятиях спортом. Мальчик В., 18 лет (болен СД с 6 лет), чемпион Московской области по айкидо

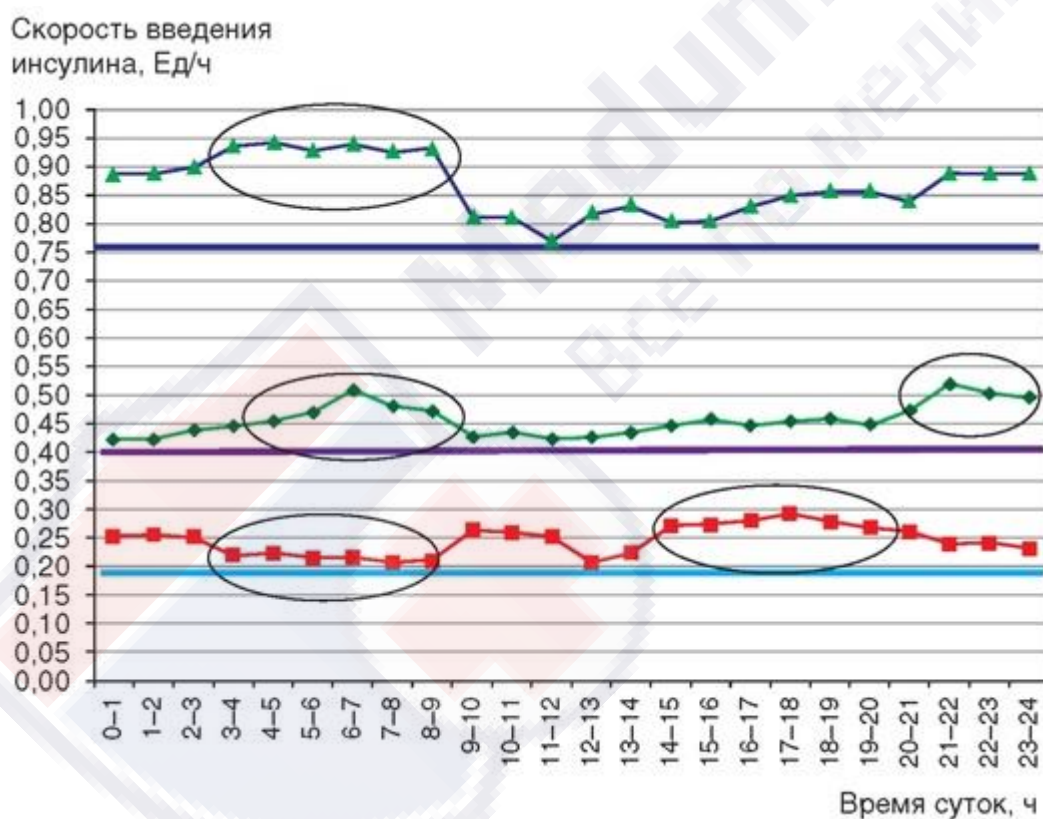


Рис. 3.4. Преимущество помповой терапии в возможности изменения скорости введения базисной дозы в разное время суток



Рис. 3.5. Диабетическая ретинопатия 1-й стадии: микроаневризмы, единичные геморрагии, сухие экссудаты

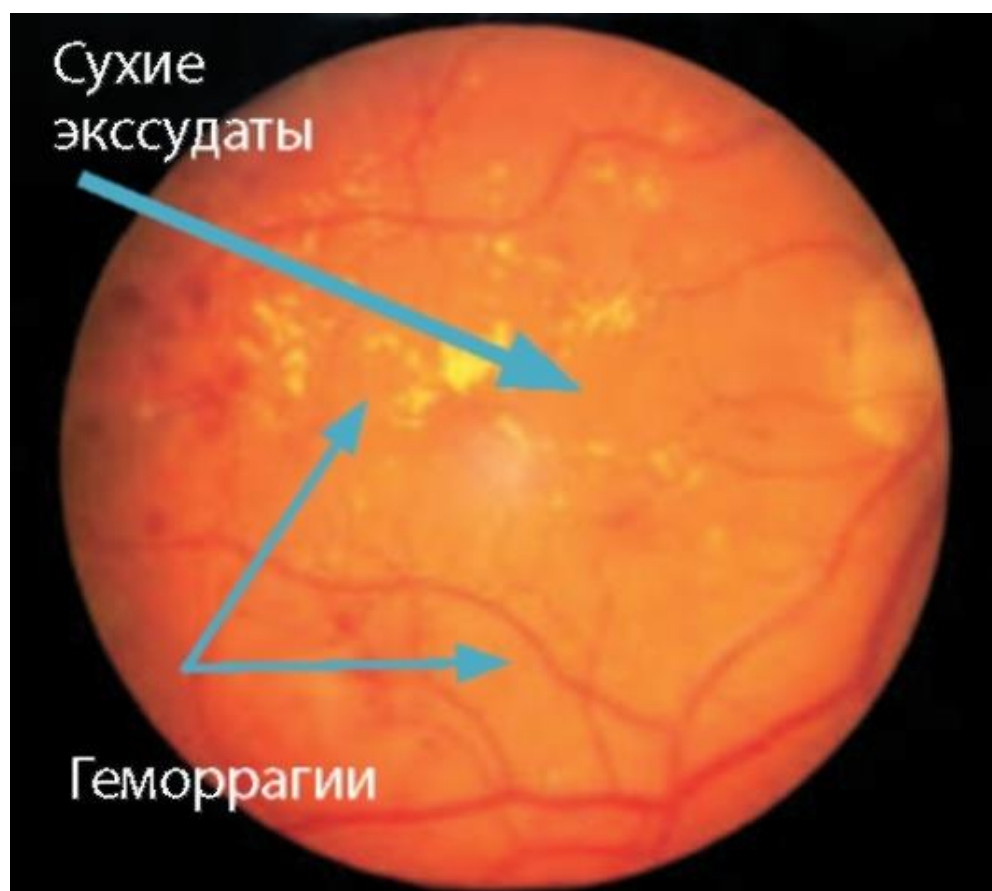


Рис. 3.6. Диабетическая ретинопатия 2-й стадии: микроаневризмы, множественные геморрагии, сухие экссудаты

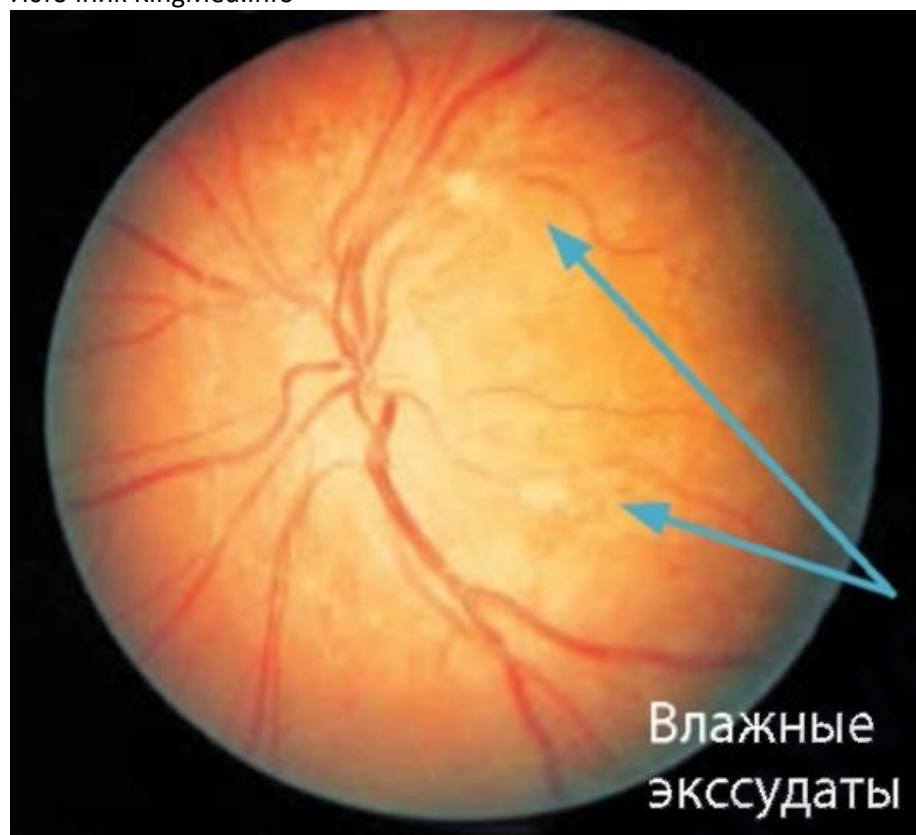


Рис. 3.7. Диабетическая ретинопатия 2-й стадии: влажные экссудаты

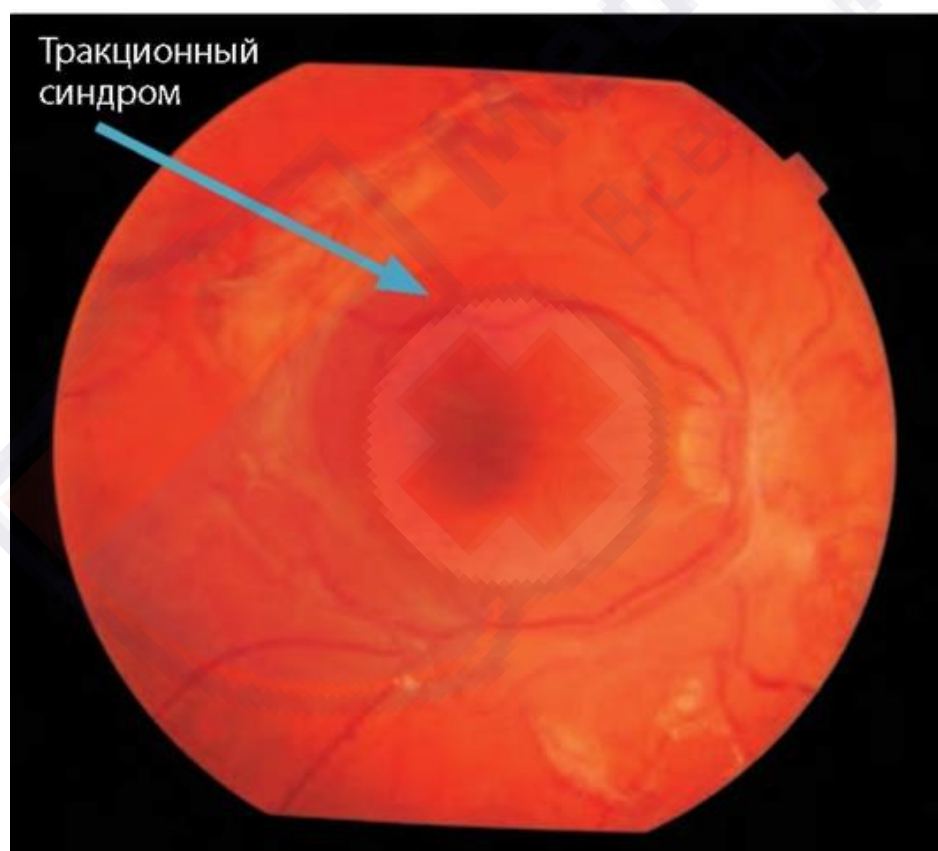


Рис. 3.8. Диабетическая ретинопатия 3-й стадии: неоваскуляризация, фиброзные тяжи по ходу темпоральных сосудов с элементами натяжения (тракционный синдром)

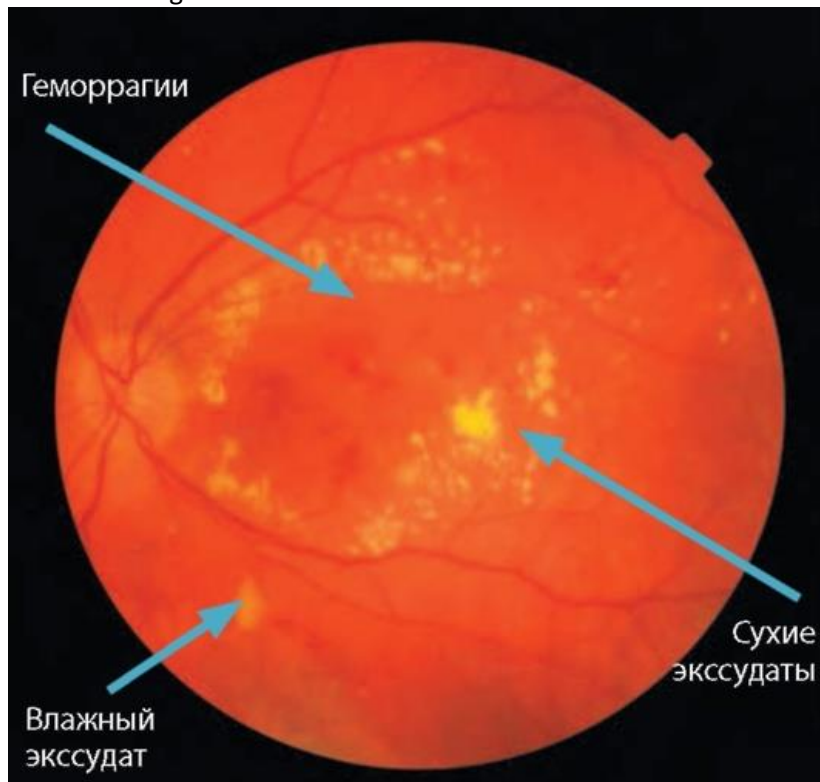


Рис. 3.9. Глазное дно левого глаза до введения anti-VEGF-препарата (блокатор фактора роста эндотелия сосудов): множественные ретинальные геморрагии, твердый экссудат в макуле и парамакулярно; по ходу нижнего темпорального сосуда имеется очаг влажного экссудата



Рис. 3.10. Глазное дно левого глаза того же больного после введения anti-VEGF препарата: значительное уменьшение количества ретинальных геморрагий; границы твердого экссудата более четкие; влажный экссудат уменьшился в объеме



Рис. 3.11. Глазное дно правого глаза до введения anti-VEGF-препарата: диабетическая ретинопатия 3-й стадии, определяются локусы неоваскуляризации по ходу темпорального сосуда

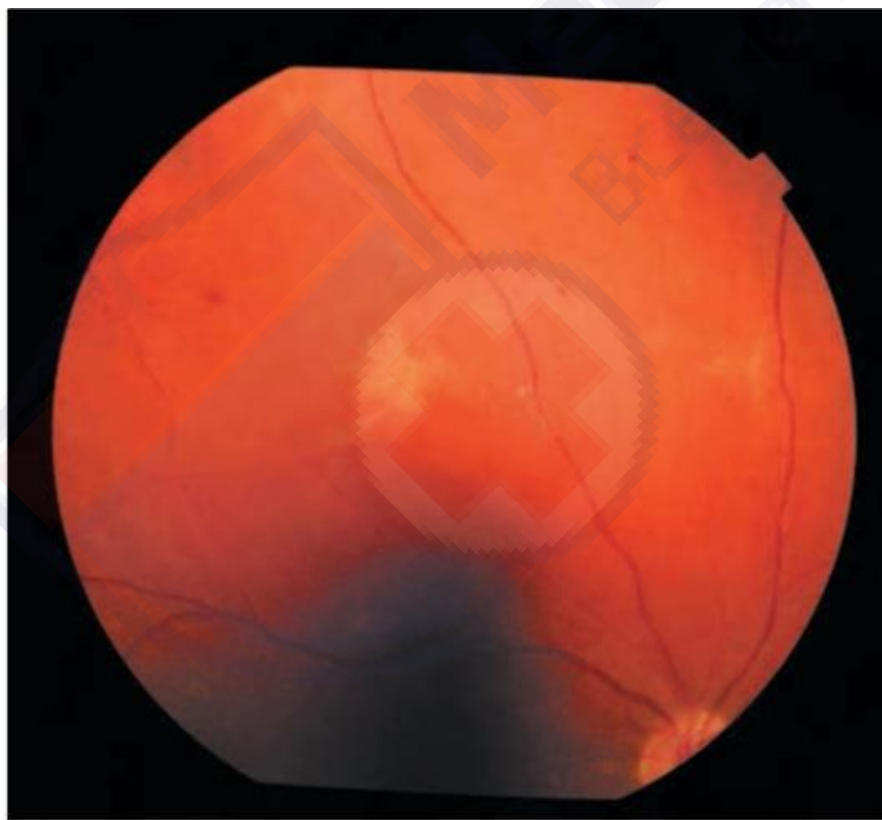


Рис. 3.12. Глазное дно правого глаза того же больного после введения anti-VEGFпрепарата: регресс неоваскуляризации

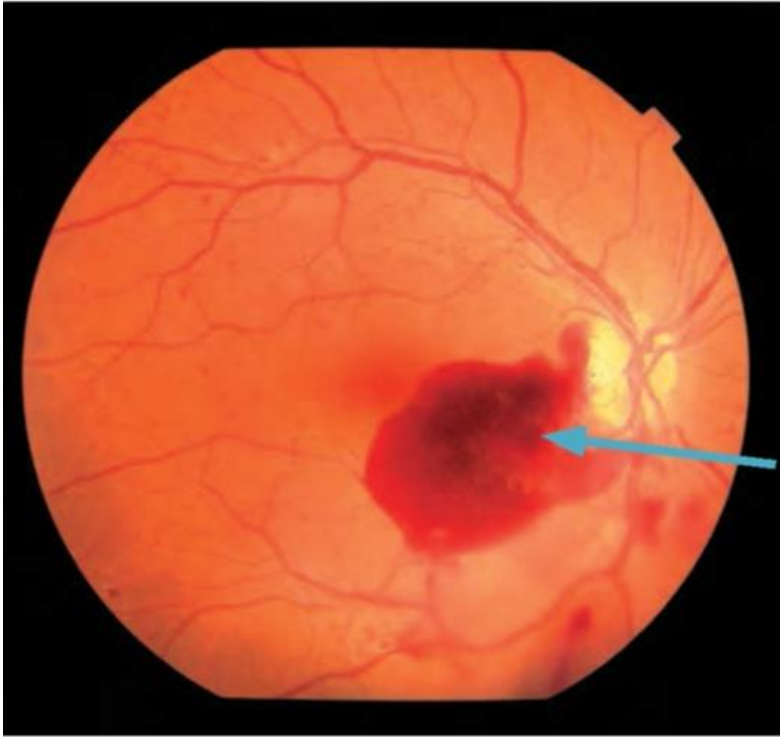


Рис. 3.13. Глазное дно правого глаза пациентки 21 года, страдающей СД 12 лет, до лазерной коагуляции. После резкого снижения HbA_{1c} с 12,0 до 5,4% с частыми гипогликемиями произошло выраженное преретинальное кровоизлияние из новообразованных сосудов диска зрительного нерва. Множественные геморрагии по всем полям зрения (указаны стрелкой)

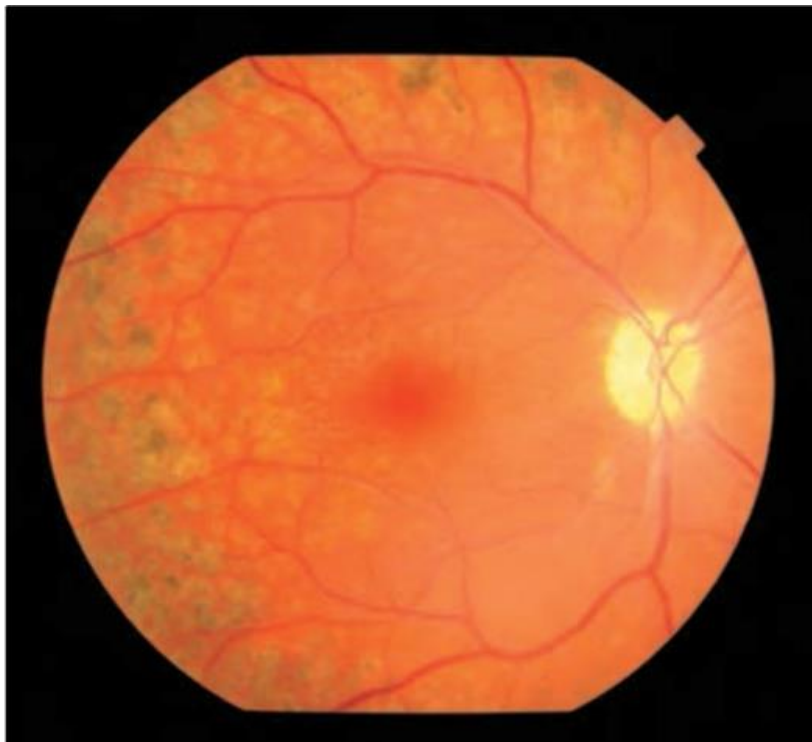


Рис. 3.14. Глазное дно той же пациентки, 6 мес после проведения панретиальной лазерной коагуляции: исчезновение геморрагий, запустевание новообразованных сосудов



а



б

Рис. 3.15. Пациент, 20 лет. Болен СД 1-го типа с 5 лет. На протяжении всех лет - отсутствие компенсации СД, нерегулярное лечение инсулином. Осложнения диабета: а, б - выраженная задержка физического и полового развития



в

Рис. 3.15. Продолжение. Тяжелая диабетическая нейропатия со снижением тактильной и температурной чувствительности, следствием которой являются множественные ожоги: в - рубцы на задней поверхности бедер на местах ожога от батареи; г - ампутация пальцев на местах резаных травм



г



а



б

Рис. 3.16. Ограничение подвижности суставов (хайропатия) у двух подростков с СД 1-го типа (а, б)



в



г

Рис. 3.16. *Продолжение.* Отпечатки кистей рук у подростков без (в) и с ограничением подвижности суставов (г)



а



б

Рис. 3.17. Изменения кожи при липоидном некробиозе: бляшки неправильной округлой формы, часто с фестончатыми краями, приграничной инфильтрацией кожи по периферии и желтым, нередко блестящим центральным атрофическим участком (а-г)



в

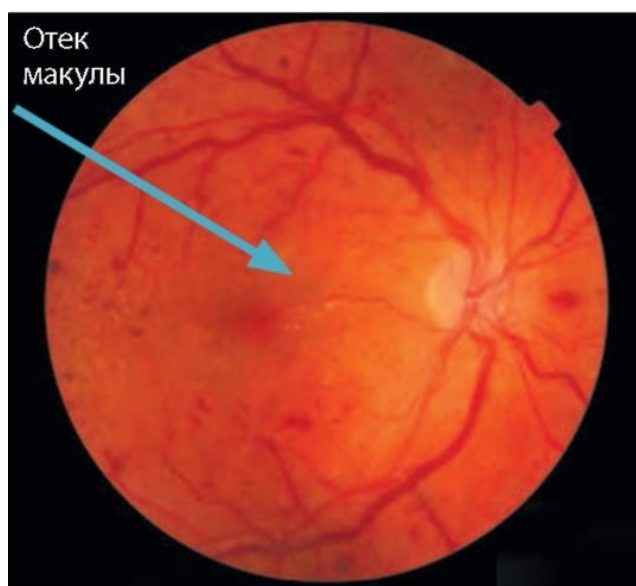


г

Рис. 3.17. Продолжение



а



б

Рис. 3.18. Больной К.Д., 18 лет, СД 1-го типа с 11 лет (HbA_{1c} - 15,7%), задержка роста и полового развития (а). Ограничение подвижности суставов плечевого пояса, нижнечелюстных суставов, шейного отдела позвоночника. Диабетическая ретинопатия 3-й стадии (множественные микрогеморрагии, микроаневризмы, неоваскуляризация), макулярный отек (б). Диабетическая нефропатия на стадии МАУ (896 мг/сут)



Рис. 3.19. Местная аллергическая реакция на инсулин



а



б

Рис. 3.20. Липодистрофии по гипертрофическому типу на передней брюшной стенке в местах постоянных инъекций инсулина (а-б)



Рис. 3.21. Липодистрофии по атрофическому типу (редкие в настоящее время) в области ягодицы при постоянной установке инфузионной системы инсулиновой помпы в одно и то же место

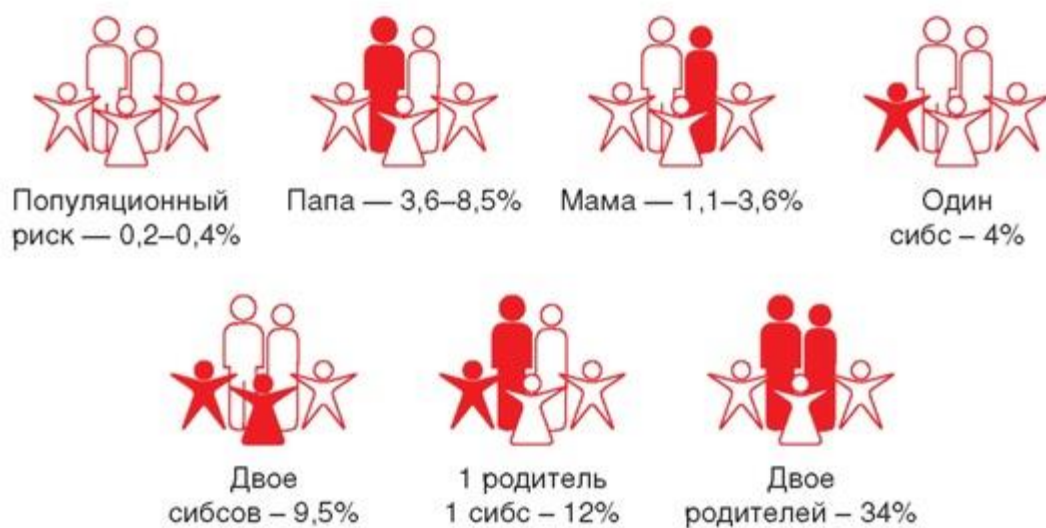
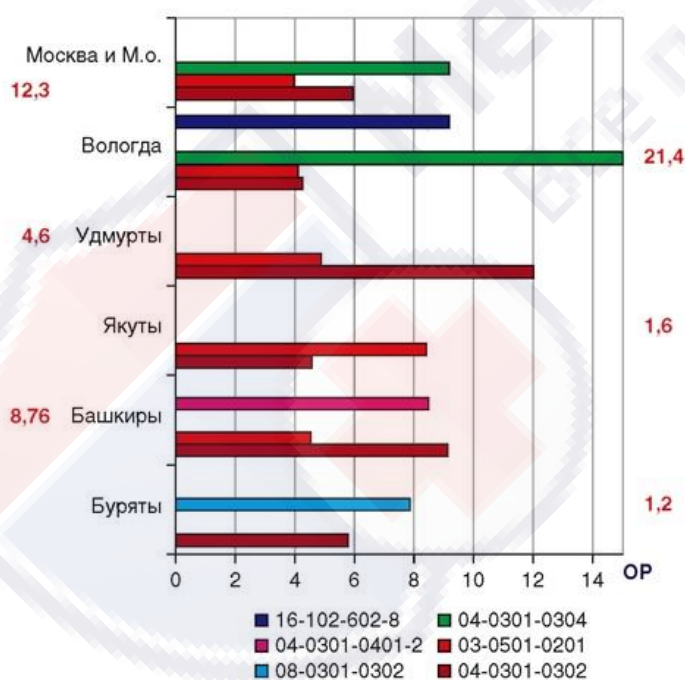


Рис. 3.22. Риск развития СД 1-го типа для конкретной семьи в зависимости от количества больных родственников



Рис. 3.23. Ядерная семья с СД 1-го типа. Девочки-близнецы, 8 лет. Манифестация СД в 2 и 3 года



ОР – относительный риск

Рис. 3.24. Предрасполагающие (обозначены зеленым цветом) и протективные (обозначены коричневым и красным) HLA-гаплотипы 1-го типа в этносах с разным уровнем заболеваемости СД 1-го типа (красным цветом отображена заболеваемость на 100 тыс. детского населения)



Рис. 3.25. Индивидуализация риска развития СД 1-го типа

Таблица 3.1. Предрасполагающие HLA-гаплотипы в русской популяции (достоверно чаще встречаются в группе больных)

DRB1	DQA1	DQB1	Частота гаплотипов в группе контроля	Частота гаплотипов в группе больных	t*	p*
4	301	302	0,083	0,387	9,34	0
17	501	201	0,071	0,26	6,51	1,32X10 ⁻¹⁰

*t - парный коэффициент Стьюдента; p - достоверность.

Таблица 3.2. Протекторные HLA-гаплотипы в русской популяции (достоверно чаще встречаются среди лиц без диабета - группа контроля)

DRB1	DQA1	DQB1	Частота гаплотипов в группе контроля	Частота гаплотипов в группе больных	t*	p*
11	501	301	0,145	0,0196	6,06	2,14x10 ⁻⁹
15	102	602-8	0,097	0,01	5,35	1,12x10 ⁻⁷
13	103	602-8	0,073	0,005	5,04	5,81x10 ⁻⁷
13	501	301	0,042	0,005	3,34	8,65x10 ⁻⁴

*t - парный коэффициент Стьюдента; p - достоверность.

4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Заболеваемость и распространенность

Изучены недостаточно. Наиболее часто встречается у индейцев племени Пима, афроамериканцев, азиатских народов.

Этиология и патогенез

Нарушенная секреция инсулина и нарушенная чувствительность к нему, которые находятся под генетическим контролем и ассоциированы в большинстве случаев с ожирением.

Клиническая картина

- ◆ Начало в возрасте старше 10 лет, чаще асимптоматическое, в 30-40% - острое, с кетоацидозом.
- ◆ В большинстве случаев протекает на фоне ожирения.
- ◆ Характерны:
 - наличие СД 2-го типа у родственников 1-й и/или 2-й степени родства;
 - клинические признаки инсулинорезистентности (поликистоз яичников, *acanthosis nigricans*);
 - признаки метаболического синдрома (абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия, дислипидемия, неалкогольный жировой гепатоз, апноэ во сне).

Диагностика

- ◆ Гликемия:
 - случайно выявленная - $>11,1$ ммоль/л;
 - натощак - $>7,0$ ммоль/л;
 - через 2 ч после нагрузки глюкозой - $> 11,1$ ммоль/л.
- ◆ Кетонурия и кетоацидоз при острой манифестации.
- ◆ У 20-30% больных - антитела к структурам β -клеток и инсулину в невысоком титре.
- ◆ Характерны гиперинсулинизм и инсулинорезистентность.

Лечение

- ◆ Субкалорийная диета и физические упражнения.

- ♦ При их недостаточном эффекте - бигуаниды, реже - инсулин в комбинации с бигуанидами или в качестве монотерапии.
- ♦ При острой манифестации с диабетическим кетоацидозом - инсулинотерапия с последующим переходом на бигуаниды.

Осложнения

- ♦ Диабетический кетоацидоз.
- ♦ Гиперосмолярная кома - очень редко.
- ♦ Диабетическая ретинопатия.
- ♦ Диабетическая нефропатия.
- ♦ Сенсорно-моторная периферическая нейропатия.
- ♦ Артериальная гипертензия.
- ♦ Дислипидемия, жировой гепатоз.

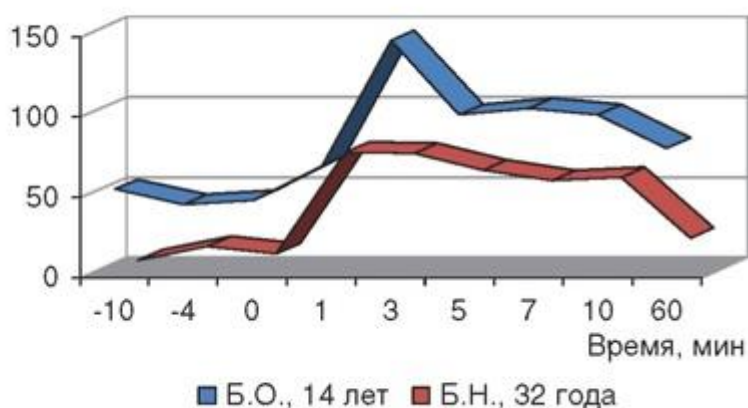
Осложнения развиваются раньше и с большей частотой, чем при СД 1-го типа.

Профилактика

- ♦ Борьба с ожирением.
- ♦ Активная ранняя диагностика в группах высокого риска (отягощенная наследственность, ожирение).



а



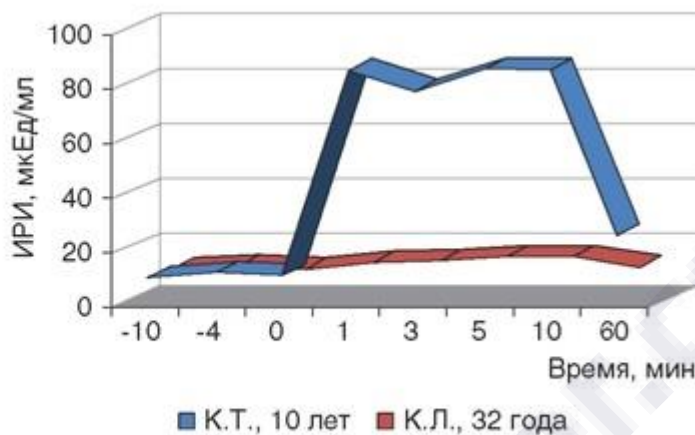
б

Рис. 4.1. Пациентка О., 21 год, больна СД 2-го типа с 12 лет на фоне ожирения (а). Терапия: сиюфор*, манинил*, с 19 лет добавлен лантус* по 10 ЕД (HbA_{1c} - 7,5-8% - 9-15%, ИМТ - 43-45 кг/м²). С 13 лет - артериальная гипертензия. В 17 лет диагностирована диабетическая нефропатия на стадии МАУ, диабетическая нейропатия, в 19 лет - диабетическая ретинопатия 2-й стадии, катаракта. Имеются синдром поликистозных яичников, дис- и опсоменорея. Внутривенный ГТТ,

проведенный в 14 лет: базальный гиперинсулинизм, отсроченная 2-я фаза инсулиновой секреции (б). У матери - СД 2-го типа, кривая секреции инсулина аналогичная, но на более низком уровне в связи с истощением β -клеток



а



б

Рис. 4.2. Секреция инсулина в условиях внутривенного ГТТ в семье с СД 2-го типа. У девочки с 13 лет - гиперинсулинизм, у мамы - СД с 28 лет, низкая инсулиновая секреция на фоне истощения (β -клеток (а-б)



а

Рис. 4.3. *Acanthosis nigricans* на шее и в подмышечных областях, парциальный гигантизм у девочки 16 лет с СД 2-го типа и поликистозом яичников (а-в)



б



в

5. МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Моногенные формы СД обусловлены мутациями в различных генах, контролирующих развитие и функцию β -клеток, а также действие инсулина на органы-мишени.

♦ **Синдромальные формы СД** - сочетание СД с другими экстрапанкреатическими проявлениями. Клинический симптомокомплекс обусловлен мутациями в разных генах или хромосомными aberrациями.

♦ **Неонатальный СД (НСД)** - клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний с манифестацией в возрасте до 6 мес.

Частота

1 на 300 000-500 000 новорожденных.

Этиология

♦ Аномалии импринтинга в локусе 6q24 - нарушение созревания панкреатических β -клеток.

♦ Активирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* - нарушение секреции инсулина вследствие дисфункции АТФ-зависимых калиевых каналов.

♦ Нарушение развития или полное отсутствие поджелудочной железы или островковых клеток и др.

Клиническая картина

Острая манифестация СД, часто с кетозом, у детей до 6 мес. Формы:

♦ транзиторная;

♦ перманентная;

♦ DEND-синдром (**D**evelopment delay, **E**pilepsy, **N**eonatal **D**iabetes) - НСД, задержка интеллектуального развития, эпилепсия и проявления внутриутробного диморфизма.

Лечение

♦ Инсулинотерапия в интенсифицированном режиме, предпочтительно с помощью инсулиновой помпы.

♦ При определенных мутациях в генах *KCNJ11* и *ABCC8* - препараты сульфонилмочевины.

Профилактика

Семейное консультирование.

IPEX-синдром (FOXP3)

IPEX-синдром (**I**mmune dysregulation, **P**olyendocrinopathy and **E**nteropathy, **X**-Linked) - иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия, X-сцепленная: НСД, колит, хроническая диарея с атрофией реснитчатого эпителия, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, экзема, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, частые инфекции. Большинство детей умирают на первом году жизни от тяжелого сепсиса. В некоторых подобных случаях описана атрофия островков Лангерганса.

NDH-синдром

Этиология

Этиология NDH-синдрома (Neonatal Diabetes and congenital Hypothyroidism) связана с мутацией в гене *GLIS3*, кодирующем фактор транскрипции.

Клиническая картина

- ♦ Дисгенезия поджелудочной железы с развитием НСД.
- ♦ Врожденный гипотиреоз.
- ♦ Тяжелая атония желчного пузыря с гепатомегалией, колит, хроническая диарея.
- ♦ Гемолитическая анемия, тромбоцитопения.
- ♦ Частые инфекции.

Лечение

- ♦ Инсулинотерапия в интенсифицированном режиме.
- ♦ Препараты левотироксина.
- ♦ Симптоматическая терапия.

MODY тип диабета

MODY (Maturity-**O**nset **D**iabetes of the **Y**oung - диабет зрелого типа у молодых) - гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно более 15 подтипов.

Частота

2-5% всех случаев СД у детей. Наиболее часто встречаются MODY 2 и MODY 3.

Этиология

Мутации в генах, приводящие к дисфункции β -клеток: гликолитический фермент глюкокиназы (GCK); гены, кодирующие факторы транскрипции, - печеночные

ядерные факторы HNF-1a, HNF-4a, HNF-1(3; инсулиновый промоторный фактор (IPF1) и др.

Клиническая картина

- ◆ В большинстве случаев - умеренная гипергликемия натощак (5,58 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетия. При оральном глюкозотолерантном тесте (ОГТТ) - нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) - в пределах нормы или слегка повышен.
- ◆ Симптомы заболевания чаще отсутствуют.
- ◆ Диагноз может быть установлен в любом возрасте.
- ◆ Отягощенная наследственность: родители с известными нарушениями углеводного обмена (СД, НТГ, нарушение гликемии натощак - НГН) либо требуется их активное обследование (ОГТТ).

Диагностика

Верификация диагноза - молекулярно-генетическая.

Лечение

- ◆ Диета.
- ◆ Пероральные сахароснижающие препараты, реже - инсулин.

Осложнения

Частота специфических осложнений зависит от типа и степени компенсации.

Профилактика

- ◆ Своевременная диагностика.
- ◆ Адекватная терапия.
- ◆ Обследование родственников.

DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама)

Тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомнорецессивным типом наследования и прогрессирующим течением.

Этиология

Мутация в гене Вольфрамина (*WFS1*).

Клиническая картина

♦ Полная форма - СД (инсулинопотребный), несахарный диабет, атрофия зрительных нервов и сенсоневральная тугоухость, развивающиеся в течение первого-второго десятилетия жизни.

♦ Часто встречаемый компонент - поражение мочевыделительной (атония мочевого пузыря) и центральной нервной систем (стволовая атаксия, миоклонические судороги, тяжелые апноэ центрального генеза и слабоумие), чаще диагностируемые в 3-4-м десятилетии.

Лечение

- ♦ Инсулинотерапия в интенсифицированном режиме.
- ♦ Симптоматическая терапия составляющих синдрома.

Синдром Альстрема

Тяжелое прогрессирующее заболевание, передающееся аутосомнорецессивным путем.

Распространенность

Менее 1:100 000.

Этиология

Мутация в гене *ALMS1*.

Клиническая картина

- ♦ Нистагм и светобоязнь (вследствие прогрессирующей дистрофии колбочек сетчатки) наблюдаются с 6-месячного возраста и прогрессируют до полной потери зрения во втором десятилетии жизни.
- ♦ Сенсоневральная тугоухость (обычно с 6 лет).
- ♦ Ранний дебют ожирения (к первому году жизни).
- ♦ СД с выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью после 10 лет.
- ♦ Кардиомиопатия в любом возрасте с возможным исходом в острую сердечную недостаточность.
- ♦ Патология печени, гиперлипидемия.
- ♦ Гипогонадотропный гипогонадизм.
- ♦ Нephропатия, развивающаяся к 16-летнему возрасту.

Лечение

◆ Препараты бигуанидов при сохранных функциях печени, при отсутствии должной компенсации заболевания - инсулинотерапия.

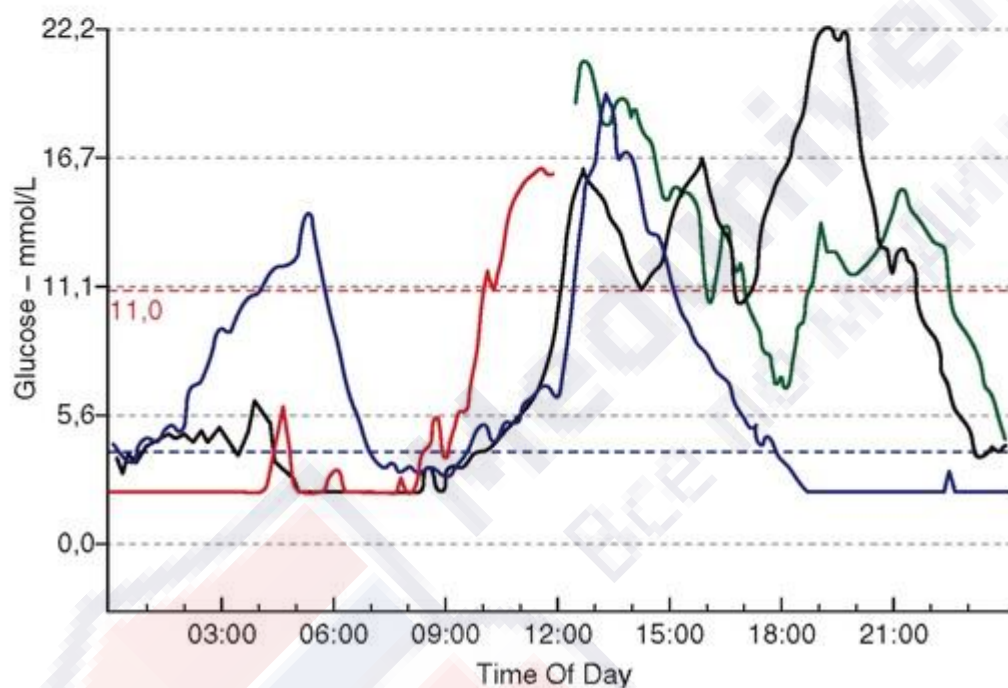
◆ Симптоматическое.



Рис. 5.1. Патогенез СД при дефектах в *KCNJ11*- и *ABCC8*-генах, кодирующих Kir 6.2 и SUR1-субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов. Поступление глюкозы в клетку обеспечивается глюкозным транспортером. Далее глюкоза под влиянием глюкокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Р), который в процессе гликолиза переходит в пируват, поступающий в митохондрии. Пируват метаболизируется до CO_2 и H_2O ; образующаяся при этом энергия используется для превращения АДФ в АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ у здоровых людей закрывает АТФзависимые калиевые каналы, происходят деполяризация мембраны и активация кальциевых каналов. В результате кальций входит в клетку, что активирует секрецию инсулина. При нарушении структуры Kir 6.2- и SUR1-субъединиц калиевые каналы остаются открытыми, независимо от наличия гипергликемии, что прекращает выделение инсулина β -клетками (по Gribble et Reimann, 2004, с изменениями)



а



б

Рис. 5.2. Новорожденному с НСД, развившимся на 3-й день жизни, установлена система CGMS (а). Введение инсулина через инфузомат, выраженные колебания гликемии с длительными гипогликемиями (б)



а

Рис. 5.3. Девочка 1,6 года, НСД с 2-недельного возраста (а). Мутация R201H в гене KCNJ11. В 1 год 7 мес: HbA_{1c} - 10,0% на терапии новорапид* + лантус* 7,5 Ед/сут (0,6 Ед/кг/сут). Переведена на терапию глибенкламидом - 1,2 мг/кг/сут (HbA_{1c} - 5,6%). Представлены данные CGMS до (б) и после (в) перевода на терапию препаратами сульфонилмочевины

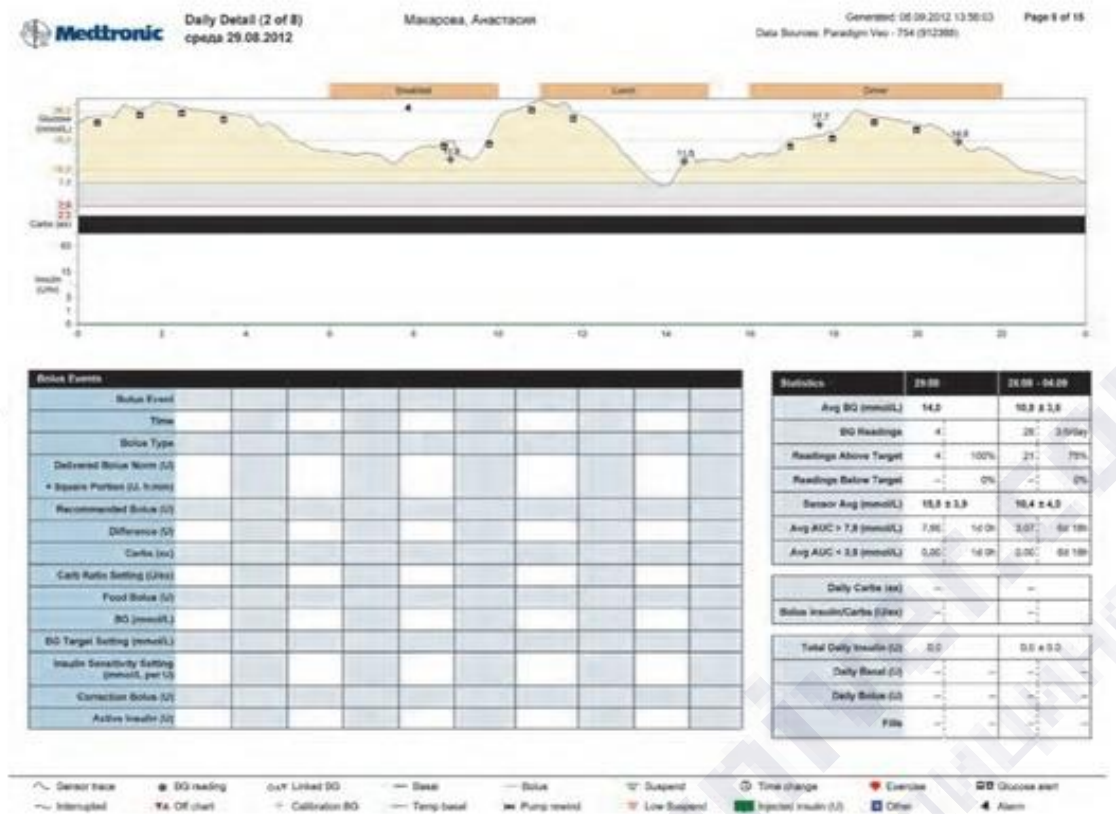


Рис. 5.3. Продолжение. Гликемия по данным CGMS на инсулинотерапии

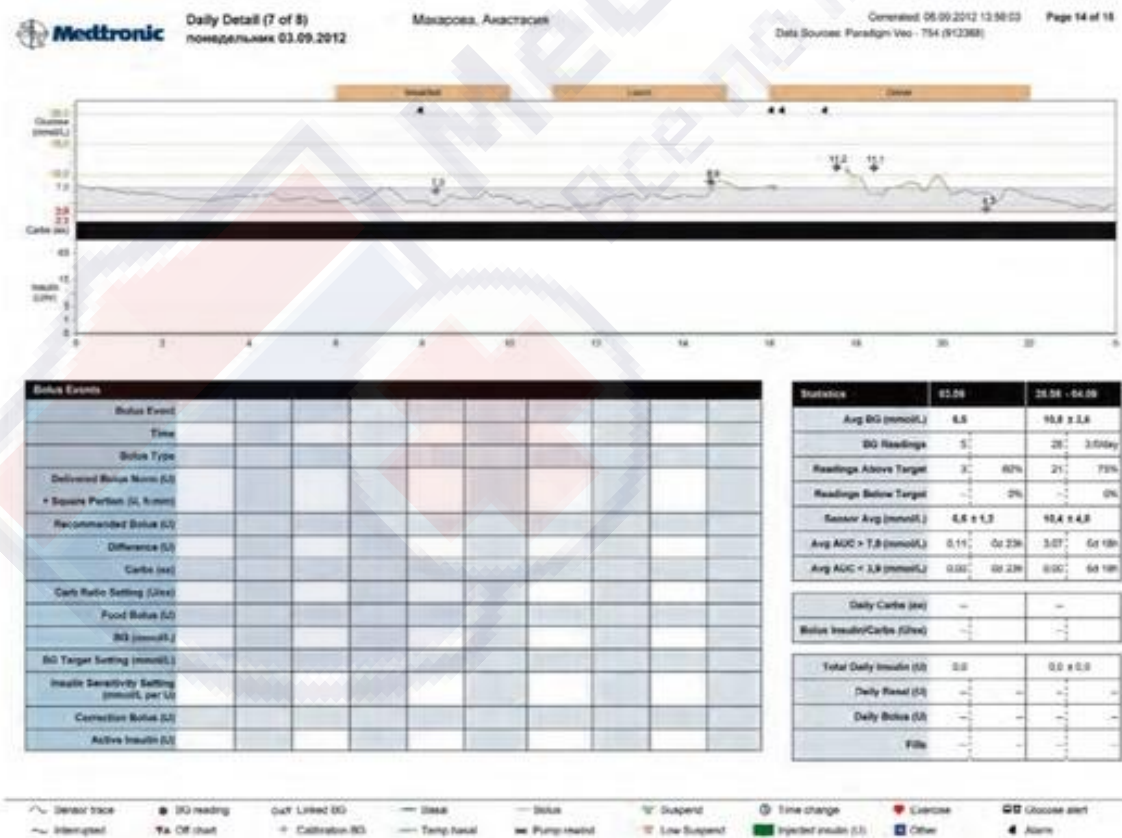


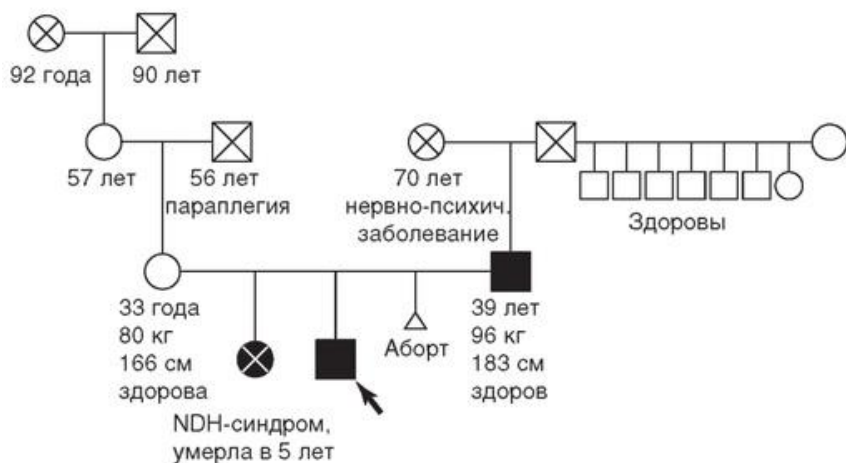
Рис. 5.3. Окончание. Гликемия по данным CGMS после назначения глибенкламида



Рис. 5.4. НСД, DEND-синдром. Мальчик, 1 год (наблюдение проф. О.А. Малиевского, Уфа). С 3 мес - судороги, в 6 мес - гликемия 8,6-14,5 ммоль/л, HbA_{1c} - 14,4%. В 12 мес выявлена мутация в гене *KCNJ11* (E51A, A. Hattersley). Переведен с инсулина на глибенкламид



а



б

Рис. 5.5. NDH-синдром у мальчика, 2 года 8 мес (а). НСД, врожденный гипотиреоз, гепатоспленомегалия, атония желчного пузыря, задержка психомоторного развития, правосторонний гемипарез, деформация черепа. Найдена мутация d028insG в гене *GLIS3*.... (б)

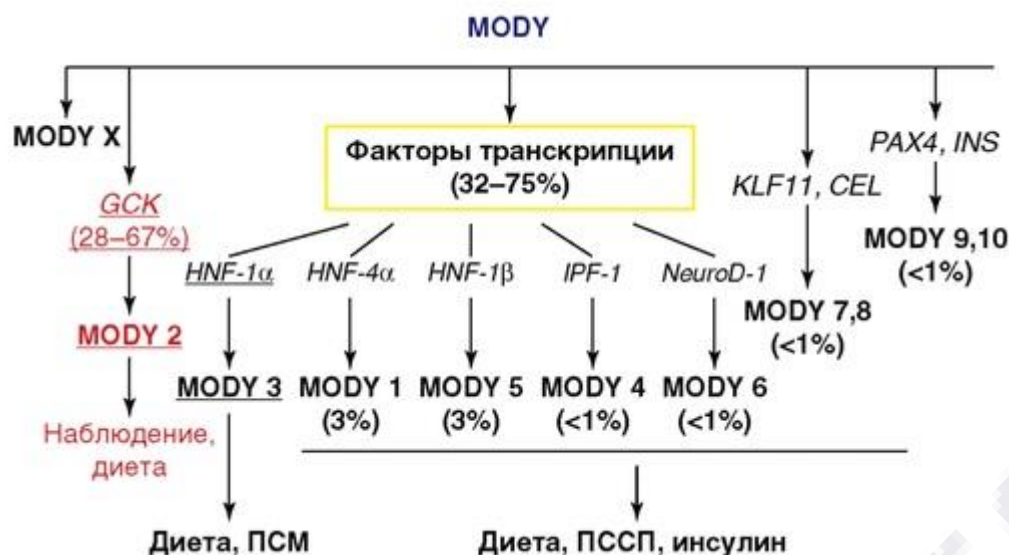


Рис. 5.6. Классификация MODY (ПСМ - производные сульфонилмочевины; ПССП - пероральные сахароснижающие препараты)

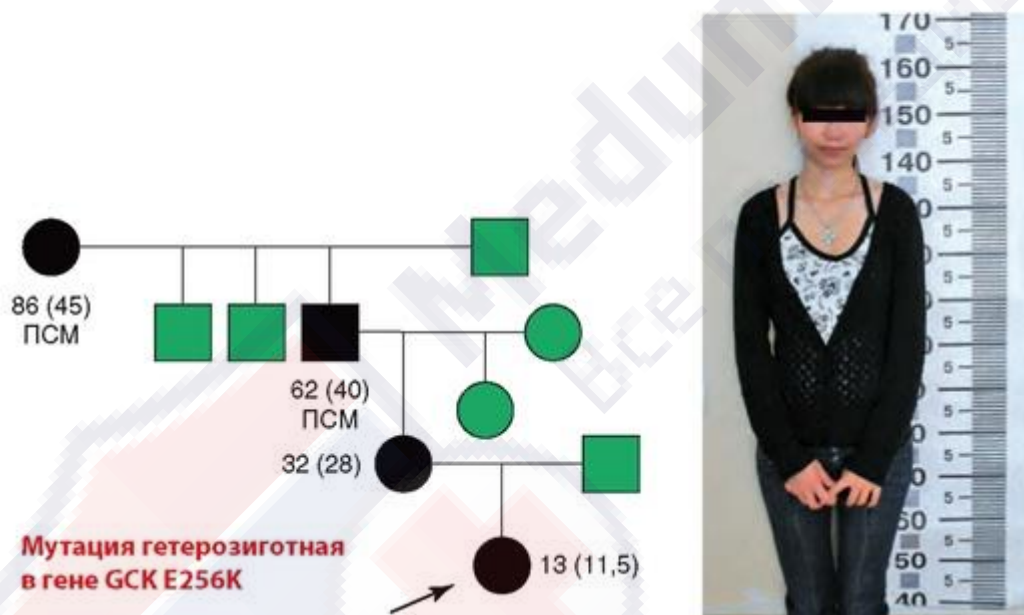


Рис. 5.7. Семья К. с MODY 2. Девочка 13 лет, НТГ и НГН с 11,5 лет, диагностика случайная в 7,5 лет, HbA_{1c} - 6,3-6,6%, диетотерапия. Мать 32 года, НТГ с 28 лет, HbA_{1c} - 6,1-6,5%, диетотерапия. Дедушка 62 года, ПССП



Рис. 5.8. Морбидное ожирение у мальчика с синдромом Прадера-Вилли, 11 лет



Рис. 5.9. Семья С. с MODY 2, гетерозиготная мутация в 7-м экзоне Asp(GAC) 274Asn(AAC) в гене GSK (а, б). Мать - гестационный СД. Сын (29 лет) и дочь (23 года) - СД у обоих с первых лет жизни, инсулин с 6 лет, но потребность в 20 лет - 9-17 Ед/сут. HbA_{1c} - 6,8%. Младший сын (полусибс), гипергликемия с 1 года, в 2 года - HbA_{1c} - 6,7%

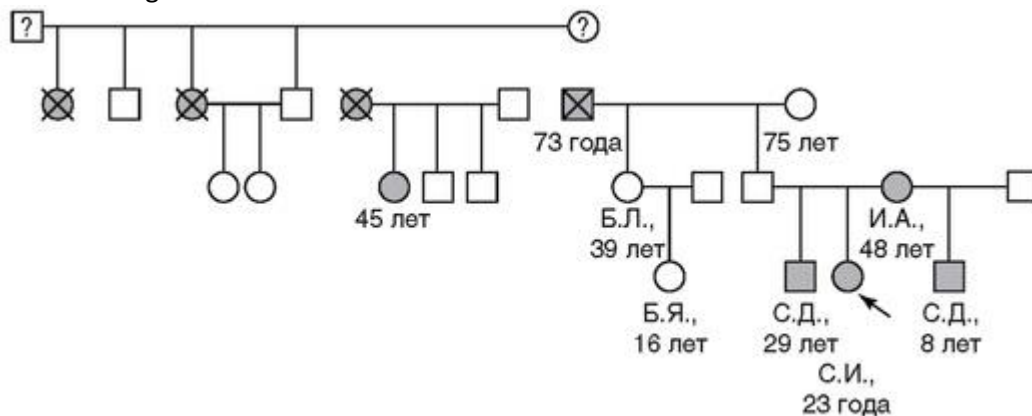
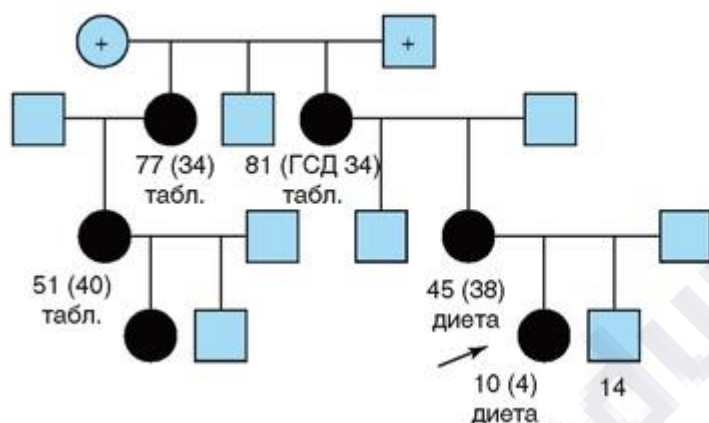


Рис. 5.10. Родословная семьи С. с MODY 2



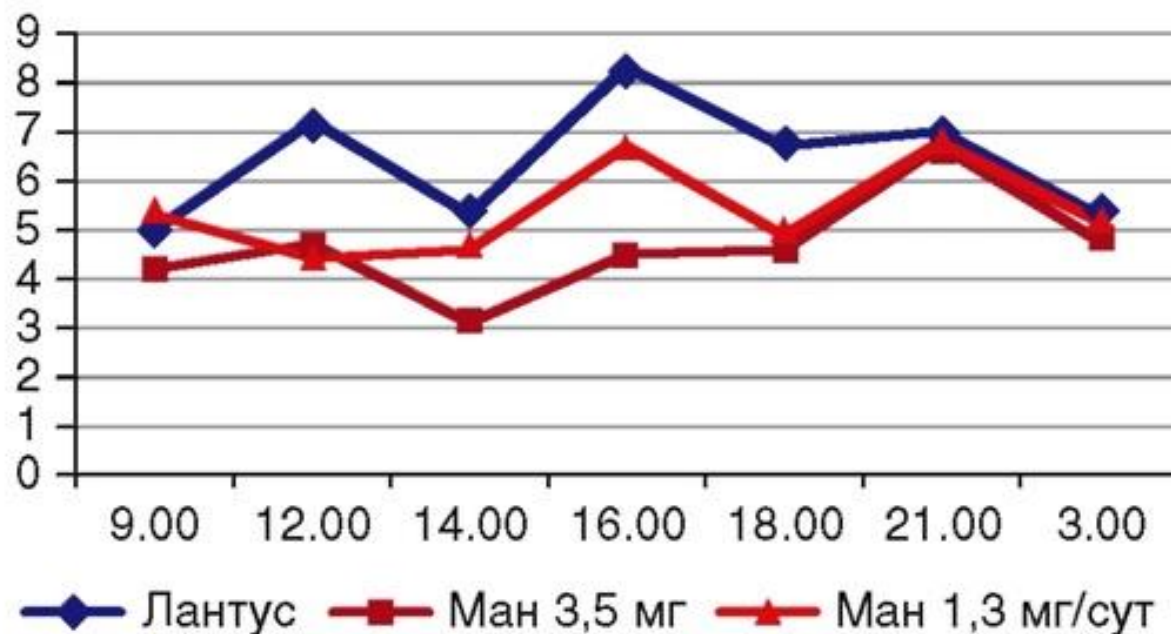
	0	60	120
Гликемия			
Пробанд	4,9	11,4	11,5
Мать	7,5	17,2	17,8
ИРИ			
Пробанд	10,0	15,6	10,9
Мать	4,7	26,0	20,7

ОГТТ — умеренное снижение секреции инсулина у матери и дочери



Мутация в 4 экзоне (P291fs) гене ядерного фактора гепатоцитов (HNF1α)

Рис. 5.11. Семья с MODY 3. Девочка 10 лет, диагностика случайная в 4 года (HbA_{1c} - 6,5%), диетотерапия. У матери диагноз установлен активно (после обследования ребенка), HbA_{1c} - 7,1%, жалобы на рецидивирующий кандидоз наружных половых органов, диетотерапия. У бабушки - гестационный СД в 34 года, с 52 лет - ПССП, с 71 года - инсулинотерапия



Гликемический профиль
при использовании разной терапии

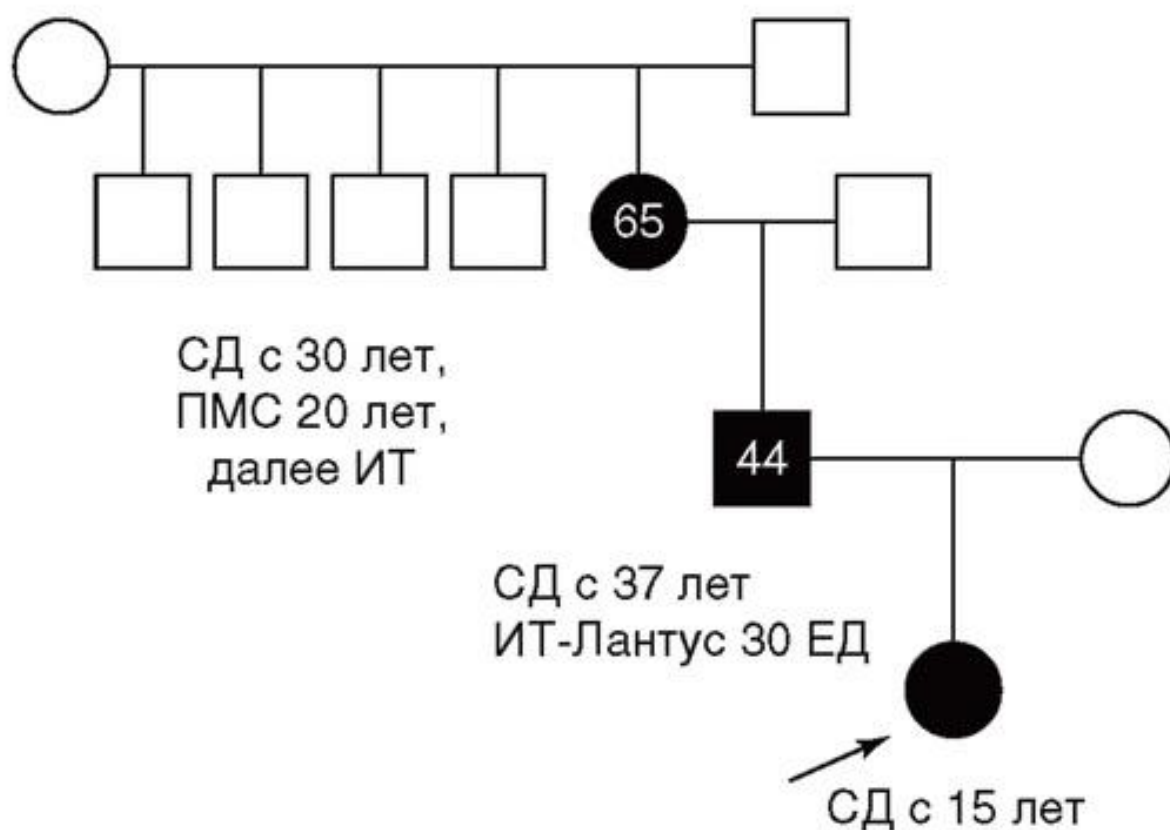
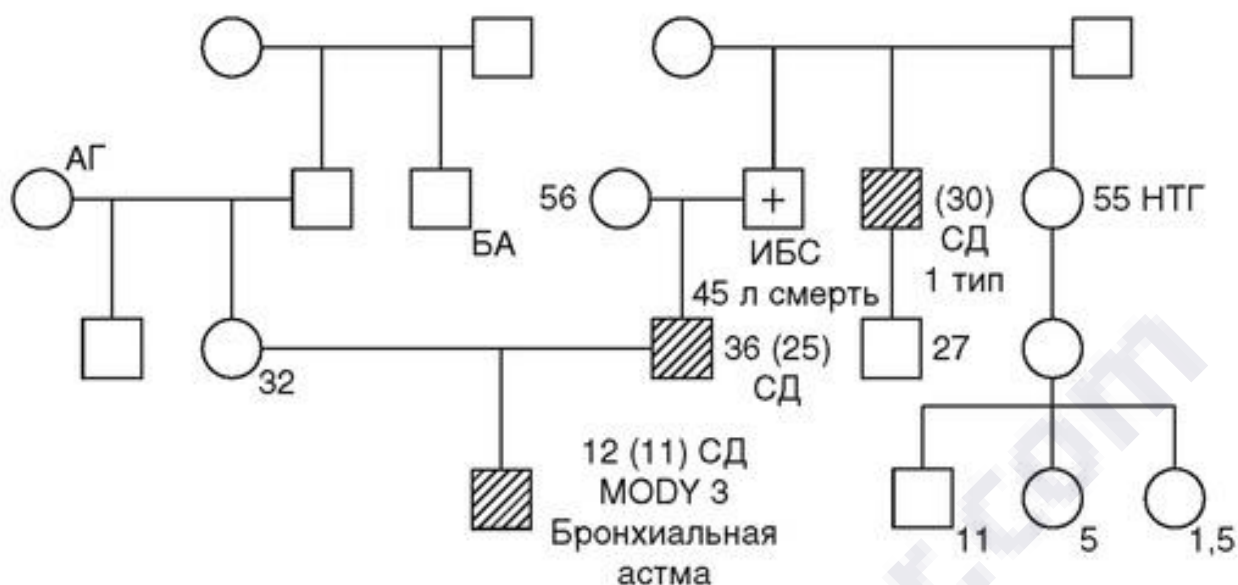


Рис. 5.12. Пациентка Ю., 20 лет, MODY 3. Диагностика СД в 16 лет, случайная (HbA_{1c} - 6,5%). Назначен инсулин лантус* в дозе 10 ЕД. Выявлена мутация D45fs в гене *HNF1A*. Успешный перевод с инсулина на препараты сульфонилмочевины осуществлен спустя 2 года. Отец от перевода на ПССП отказался



Уровень глюкозы, ИРИ,
С-пептида в условиях ОГТТ

Время, мин	Уровень гликемии, ммоль/л	ИРИ, Ед/л	С-пептид
0	7,7	4,7	2
30	12,0	14,0	2,7
60	16,0	20,5	3,5
90	17,4	27,7	5,5
120	17,0	23,0	5,6

**Отсутствие
гиперинсулинизма
и инсулинорезистентности**



Рис. 5.13. Больной Н., 12 лет, MODY 3 на фоне ожирения. Избыточный вес с 3 лет, гипергликемия натощак в 10 лет - 6,8 ммоль/л (диспансеризация), HbA_{1c} в 11 лет - 7,3%, диетотерапия без эффекта. HbA_{1c} в 12 лет на фоне ПССП (3,75 мг 2 р/сут) - 6,1%. У отца (37 лет) избыточный вес, Сд с 26 лет (HbA_{1c} - 7,7%), принимает ПССП, с 32 лет - инсулинотерапия; осложнения - диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия (состояние после лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз). Выявлена гетерозиготная инсерция (ins 1 bp CCA - CCCA), приводящая к сдвигу рамки считывания: Pro 291 frame shift



Рис. 5.14. Сочетание двух редко встречающихся моногенных заболеваний - MODY 2 и врожденного ламеллярного ихтиоза (а-в)



Рис. 5.15. Пациент Д., 13 лет. Аутоиммунный полигланулярный синдром 3-го типа (СД 1-го типа, хронический аутоиммунный тиреоидит, витилиго, лактазная недостаточность, серопозитивность по целиакии) (а-б)



Рис. 5.16. Атрофия диска зрительного нерва при DIDMOAD-синдроме

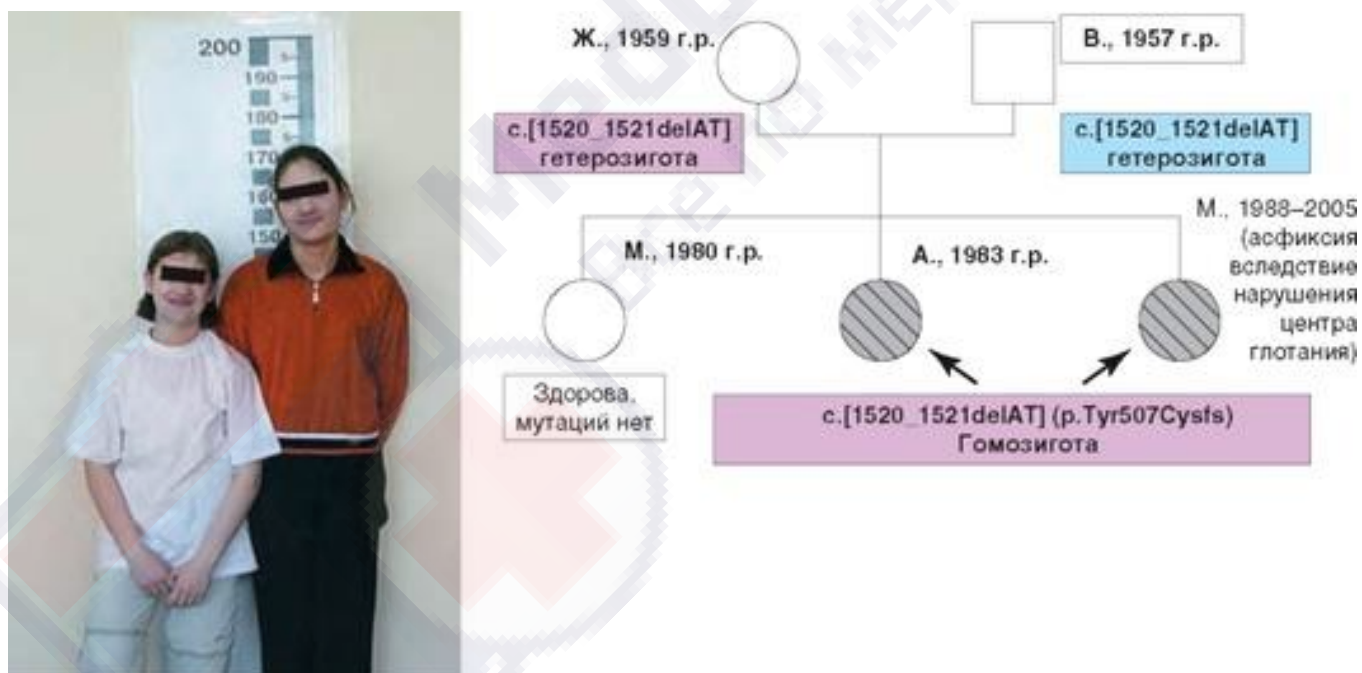


Рис. 5.17. DIDMOAD-синдром у двух сестер. А., 23 года: СД с 7 лет, АЗН с 9 лет, НД с 10 лет, СНТ с 13 лет. М., 17 лет: НД с 1,5 лет, АЗН с 6 лет, НТГ с 8 лет, СД с 9,5 лет, СНТ с 8 лет. Гомозиготная мутация (с. [1520_1521delAT] homozygous (p.Tyr507Cysfs)). Пациентка М. умерла в возрасте 20 лет от асфиксии инородным телом (АЗН - атрофия зрительных нервов; НД - несахарный диабет; СНТ - сенсоневральная тугоухость)



Рис. 5.18. Пациент 16 лет с классическими проявлениями синдрома Альстрема (ожирение, светобоязнь, *acanthosis nigricans*, характерная к 16 годам низкорослость) (а-б)

6. СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Для оценки темпов физического развития ребенка разработаны соответствующие перцентильные кривые.

В связи с тем, что генетические факторы имеют огромное значение в детерминировании темпов роста и ростового потенциала, для комплексного анализа ростовых данных ребенка крайне важен расчет его целевого роста.

Целевой рост (ЦР) рассчитывают по формулам:

ЦР для мальчиков = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13)/2 \pm 7 \text{ см}$;

ЦР для девочек = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13)/2 \pm 7 \text{ см}$.

SDS среднего роста родителей (SDS CPP) рассчитывают по формуле:

$\text{SDS CPP} = (\text{SDS роста отца} + \text{SDS роста матери})/1,61$.

Кривая роста здорового ребенка в большинстве случаев незначительно отличается от перцентили среднего роста родителей. Отклонение от конституционально обусловленной кривой роста свидетельствует о наличии патологического фактора, влияющего на рост.

Дефицит гормона роста (гипопитуитаризм)

Частота врожденного гипопитуитаризма составляет 1:40001:10 000 новорожденных.

Этиология и патогенез

Дефицит гормона роста (ГР) может быть вызван полным или частичным нарушением секреции соматотропного гормона (СТГ) на уровне гипофиза, секрецией патологического ГР либо опосредованно - снижением уровней ростовых факторов, зависимых от СТГ. Синдром СТГ-дефицита у детей рассматривают как комплекс патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической симптоматикой.

Дефицит СТГ может быть идиопатическим и органическим, семейным и спорадическим, с выявленным или не выявленным генетическим дефектом.

Различают **тотальный** (выраженный) и **парциальный** (умеренный) СТГ-дефицит, **врожденный** и **приобретенный** (манифестирует в любое время после рождения) СТГ-дефицит. Дефицит СТГ может быть **изолированным** (изолированный дефицит ГР - ИДГР) или сочетаться с дефицитом других гормонов аденогипофиза (**множественный** дефицит гормонов

аденогипофиза - МДГА, гипопитуитаризм). **Гипопитуитаризм** определяют как отсутствие или снижение функций двух или более гипофизарных гормонов.

Причины дефицита СТГ у детей

♦ Врожденный дефицит СТГ.

- Наследственный.

- Патология гена ГР:
 - тип IA: аутосомно-рецессивный тип наследования;
 - тип IB: аутосомно-рецессивный тип наследования;
 - тип II: аутосомно-доминантный тип наследования;
 - тип III: X-связанная рецессивная форма наследования.
- Патология гена рецептора СТГ-рилизинг-гормон (СТГ-РГ).
- Патология генов, участвующих в процессах закладки и дифференцировки клеток гипофиза.

- Идиопатический дефицит СТГ.

- Патология развития центральной нервной системы (ЦНС).

- Септооптическая дисплазия.
- «Пустое» турецкое седло (включая аплазию гипофиза).
- Синдром солитарного верхнечелюстного резца.
- Расщелина нёба.
- Арахноидальная киста.
- Врожденная гидроцефалия.
- Гипоплазия аденогипофиза, аплазия гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза.
- Другие.

♦ Приобретенный дефицит СТГ.

- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области.

- Краниофарингиома.
- Герминома.
- Гамартома.

- Аденома гипофиза.
- Нейрофиброма.
- Другие.

- Опухоли других отделов головного мозга.

- Астроцитомы.
- Глиомы.
- Медуллобластомы.
- Эпиндиомы.

- Облучение по поводу опухолей головы и шеи.

- Лейкемия.
- Медуллобластома.
- Ретинобластома.
- Лимфома.
- Другие.
- Общее облучение всего тела (пересадка костного мозга при лейкозах).

- Токсические последствия химиотерапии.

- Другие причины.

- Травма головы.
- Инфекции ЦНС: вирусный и бактериальный энцефалит, менингит.
- Неспецифический (аутоиммунный) гипофизит.
- Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия.
- Инфильтративные болезни (гистиоцитоз, саркоидоз).

Врожденный изолированный дефицит СТГ

Врожденный изолированный дефицит СТГ ассоциирован с различными наследуемыми заболеваниями.

Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза

Молекулярная основа МДГА - мутации в генах, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза: *POU1F1* (*PIT1*), *PROP1*, *LHX-3*, *LHX-4*, *HESX-1*, *Pitx2*.

Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1 (PIT1)*, характерен выраженный дефицит СТГ/пролактин, при этом степень выраженности недостаточности ТТГ может варьировать.

Наиболее часто встречаются патологию **PROP1**. В отличие от лиц с дефектом *POU1F1 (PIT1)* пациенты с мутацией *PROP1* имеют сопутствующие гипогонадизм и гипокортицизм. Приблизительно у 20% пациентов с мутациями *PROP1* на МРТ выявляют гиперплазию аденогипофиза. Подобная МРТ-картина у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ/Прл/ТТГ - показание для молекулярной диагностики, в первую очередь для анализа гена *PROP1*.

Патология гена **HESX-1** (Homeobox Gene Expressed in Embryonic Stem Cells) описана у детей с гипопитуитаризмом, сочетанным с септооптической дисплазией (синдром de Morsier).

Синдром de Morsier подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- ◆ гипоплазия зрительных нервов и хиазмы;
- ◆ агенезия/гипоплазия прозрачной перегородки и мозолистого тела;
- ◆ гипоплазия гипофиза и гипопитуитаризм.

Приобретенный дефицит СТГ

Наиболее частая причина приобретенной недостаточности ГР - опухоли ЦНС различной этиологии, в первую очередь затрагивающие гипоталамо-гипофизарную область. После проведенного лечения таких опухолей (операция, лучевая терапия, химиотерапия), как правило, проявления гипопитуитаризма нарастают.

Краниофарингиома, развивающаяся из остатков эпителия кармана Ратке, - наиболее частая опухоль гипоталамо-гипофизарной области, встречающаяся в детском возрасте. Более редкие опухоли - аденома гипофиза, герминома, гамартома.

Прогрессивный рост или проводимое лечение объемных образований (например, глиома зрительных нервов, астроцитомы), анатомически не связанных с гипофизом, но локализующихся в непосредственной близости к гипоталамо-гипофизарной области, также могут осложняться недостаточностью СТГ.

Дефицит СТГ у детей в ряде случаев наблюдают после общего облучения при пересадке костного мозга, у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний.

Приобретенный дефицит СТГ независимо от причин его возникновения в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, при этом «выпадение» гипофизарных гормонов происходит постепенно.

Клиническая картина

- ◆ Постнатальное отставание в росте.
- ◆ Прогрессирующее снижение темпов роста. Заподозрить генетическую основу дефицита СТГ можно при:
 - ◆ раннем начале отставания в росте;
 - ◆ отягощенном семейном анамнезе в отношении низкорослости или близкородственном браке;
 - ◆ росте ниже -3 SD (стандартного отклонения) среднего.

Фенотипические особенности дефицита СТГ.

- ◆ Выраженная низкорослость (более чем на 2 SD).
- ◆ Скорость роста более чем на 1SD ниже для соответствующего хронологического возраста и пола.
- ◆ Снижение SD роста более 0,5 в течение 1 года в возрасте старше 2 лет.
- ◆ Скорость роста за 1 год более чем на 2SD или за 2 года более чем на 1,5SD ниже средней при отсутствии низкорослости. Пропорциональное телосложение.
- ◆ Мелкие черты лица в сочетании с преобладанием мозгового черепа над лицевым, западающая переносица.
- ◆ Длительная желтуха, неонатальный холестаз в постнатальном периоде.
- ◆ Гипогликемии у детей младшего возраста.
- ◆ Задержка костного созревания: позднее закрытие большого родничка, позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов, задержка спонтанного пубертата при ИДГР.
- ◆ Истончение кожи, выраженная венозная сеть на волосистой части головы.
- ◆ Высокий голос.
- ◆ Медленный рост волос и ногтей.
- ◆ Микропенис у мальчиков.
- ◆ Симптоматика МДГА.
- ◆ Нормальное интеллектуальное развитие.

Диагностика

- ◆ Низкий ответ СТГ на фоне стимуляционных тестов.

- ♦ Низкий уровень или нижняя граница нормы ИРФ-1. Нормальный кариотип (46XX у девочек, 46XY у мальчиков).
- ♦ Отставание костного созревания от хронологического возраста на 2-3 года и более.
- ♦ МРТ-особенности.
 - Гипоплазия аденогипофиза, «пустое» турецкое седло, гипоплазия/аплазия гипоталамо-гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза.
 - При синдроме De Morsier: гипоплазия/аплазия хиазмы зрительных нервов, гипоплазия/аплазия прозрачной перегородки и/или мозолистого тела.
 - При дефекте *Prop-1* -гена: гиперплазия аденогипофиза.
- ♦ Подтверждение наличия мутации гена, обуславливающего развитие ИДГР или МДГА.

Лечение

- ♦ Заместительная терапия рекомбинантным ГР из расчета 0,033 мг/ кг/сут ежедневно подкожно в вечернее время.
- ♦ Соответствующая заместительная гормональная терапия другой имеющейся тропной недостаточности.

Осложнения

♦ Осложнения во время лечения:

- доброкачественная внутричерепная гипертензия;
- артралгии;
- отеки;
- препубертатная гинекомастия.

♦ Осложнения при отсутствии лечения:

- карликовость;
- ожирение;
- гиперхолестеринемия;
- диспротеидемия;
- остеопороз;
- снижение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение продолжительности жизни.



Рис. 6.3. Пациент в возрасте 4 лет, рост - 81,0 см, SDS роста--5,69. Диагноз: врожденный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз: ТТГ - 2,7 мЕд/л, св. Т₄ - 4,7 пмоль/л). Значительное отставание костного созревания: костный возраст соответствует 12 мес



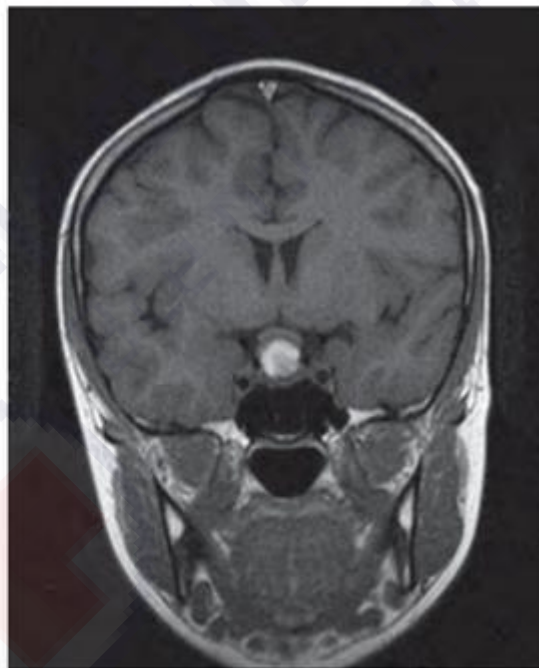
Рис. 6.4. Пациент в возрасте 14,5 лет, рост - 100,8 см, SDS роста--7,74. Диагноз: врожденный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз). Костный возраст - 3 года



Рис. 6.5. Фенотипические особенности врожденного гипопитуитаризма: преобладание мозгового черепа над лицевым, большой лоб, запавшая переносица



а

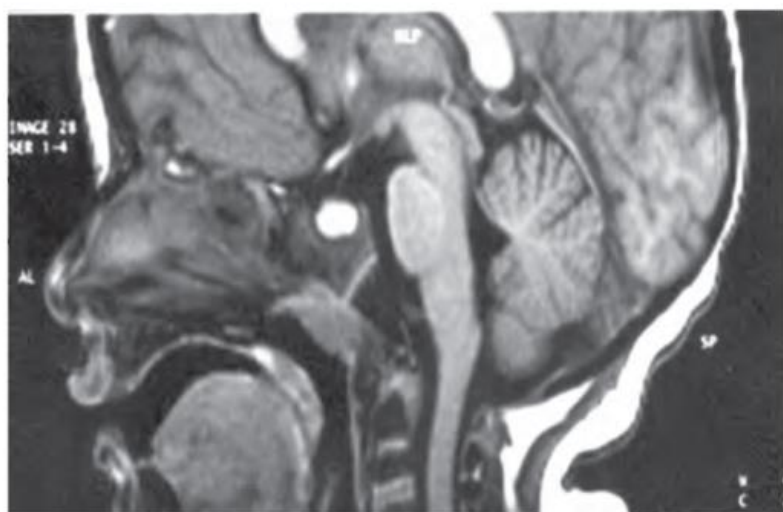


б

Рис. 6.6. Пациент в возрасте 15 лет, рост - 134,0 см, SDS роста--5,69. Диагноз: приобретенный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз, несахарный диабет), развившийся после оперативного удаления эндоселлярной кортикотропиномы (а, б)



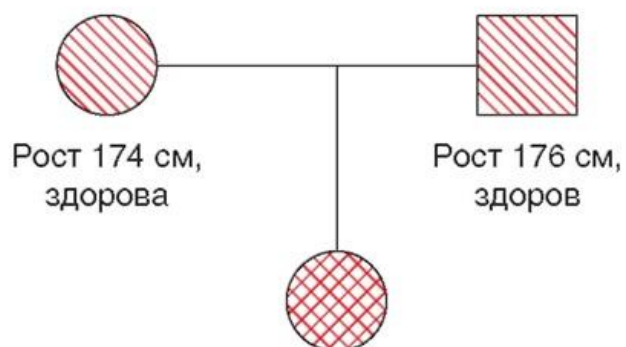
а



б

Мутация *PROP 1*
 Δ GA 301/302; Ser107ter
 в гетерозиготном положении

Мутация *PROP 1*
 Δ GA 301/302; Ser107ter
 в гетерозиготном положении



Гомозиготная мутация *PROP 1*
 Δ GA 301/302; Ser107ter

в

Рис. 6.7. Пациентка 5 лет с диагнозом: гипопитуитаризм (дефицит СТГ, ТТГ) (а). Гиперплазия гипофиза (б). Мутация *PROP-1-гена* (в)

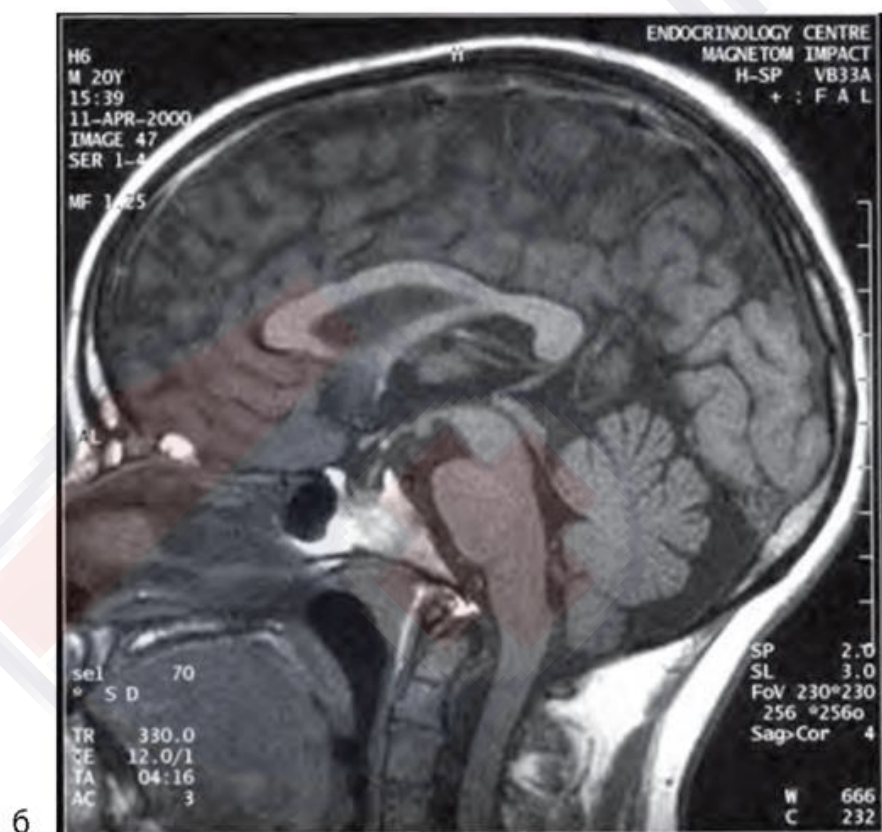


Рис. 6.8. МРТ-картина гипоталамо-гипофизарной области. Наиболее часто встречающаяся патология при врожденном СТГ-дефиците: а - дистопия нейрогипофиза (расположение в области хиазмы), частично «пустое» турецкое седло, гипоплазия воронки гипофиза; б - гипоплазия аденогипофиза

7. СИНДРОМАЛЬНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ

Синдром Ларона (Laron)

Частота

Крайне редкая.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный.

Этиология и патогенез

Заболевание, вызываемое резистентностью к гормону роста на уровне тканево-мишеней вследствие патологии рецептора СТГ.

Клиническая картина

- ◆ Дефицит роста при рождении (38-48 см при доношенной беременности).
- ◆ Выраженная постнатальная задержка роста.
- ◆ Склонность к гипогликемиям с частыми приступами гипогликемических состояний в раннем детстве.
- ◆ Врожденные пороки развития (часто): стеноз аорты, дегенерация головки бедренной кости, нистагм, катаракта, укорочение фаланг пальцев.
- ◆ Малая окружность головы.
- ◆ Недоразвитие нижней челюсти.
- ◆ Выступающий лоб.
- ◆ Запавшая переносица.
- ◆ Голубые склеры.
- ◆ Патологически маленькие кисти, стопы, подбородок.
- ◆ Множественный кариес зубов.
- ◆ Истончение волос.
- ◆ Медленный рост ногтей.
- ◆ Высокий голос вследствие узкой гортани.
- ◆ Отставание костного созревания на 1-2 года от паспортного возраста.
- ◆ Возможна задержка моторного и умственного развития различной степени.

- ◆ Задержка полового созревания.
- ◆ Отсутствие (в большинстве случаев) пубертатного ускорения темпов роста.
- ◆ Сохранная фертильность.
- ◆ Ожирение.
- ◆ Гиперлипидемия (развивается прогрессивно до выраженной степени).
- ◆ Относительная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.
- ◆ В ряде случаев - НТГ вплоть до развития СД.
- ◆ Конечный рост: у мужчин - 119-142 см, у женщин - 108-136 см, что составляет -4...-10 SDS.
- ◆ Мышечная слабость и остеопороз в зрелом возрасте.
- ◆ Низкий социальный статус.
- ◆ Отсутствие эффекта от лечения гормоном роста.

Диагностика

- ◆ Концентрации СТГ (базальные и стимулированные) повышены или нормальные.
- ◆ Крайне низкие уровни ИРФ-1, ИРФСБ-3.
- ◆ Отсутствие подъема ИРФ-1 на стимуляцию СТГ (тест на генерацию).

Лечение

Рекомбинантный ИРФ-1.

Осложнения

◆ Осложнения во время лечения:

- быстрое образование антител к вводимому ИРФ-1;
- прекращение эффекта от лечения.

◆ Осложнения без лечения:

- карликовость;
- ожирение;
- гиперхолестеринемия;
- диспротеидемия.

Синдром Шерешевского-Тернера

Частота

Этиология и патогенез

Аномалия X-хромосомы: моносомия (кариотип 45X) или различные варианты мозаицизма - 45X/46XX, 45X/46XI(Xq), 45X/46Xdel(X), 45X/46XY и др.

Клиническая картина

Ключевые клинические особенности.

- ♦ Низкорослость (ассоциирована с SHOX-геном), средний конечный рост на 20 см меньше, чем средний рост здоровых женщин соответствующей популяции.
- ♦ Фенотипические особенности.
- ♦ Гипергонадотропный гипогонадизм.
- ♦ Характерная сопутствующая патология.

Низкорослость при синдроме Шерешевского-Тернера встречается в 98%.

Особенности динамики роста при синдроме Шерешевского-Тернера

- ♦ При рождении: умеренная задержка внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденных на 1SD ниже среднепопуляционных).
- ♦ Первые 3 года: жизни темпы роста незначительно отличаются от нормы.
- ♦ 3-14 лет: постепенное и прогрессивное снижение темпов роста, задержка костного созревания.
- ♦ Старше 14 лет: низкая скорость роста, отсроченное закрытие зон роста.

Фенотипические особенности синдрома Шерешевского-Тернера

- ♦ Лимфатические отеки кистей/стоп при рождении.
- ♦ Короткая шея с крыловидными кожными складками различной степени выраженности.
- ♦ Низкий рост волос на шее сзади.
- ♦ Птоз век (чаще двусторонний), эпикант, миопия, нистагм.
- ♦ Микрогнатия, готическое нёбо. Деформация ушных раковин.
- ♦ Бочкообразная грудная клетка, широко расставленные «втянутые» соски.
- ♦ Вальгусная девиация локтевых суставов, деформация Маделунга.
- ♦ Укорочение и утолщение пальцев за счет укорочения метакарпальных костей, сколиоз, дисплазия ногтей.

- ◆ Множественные пигментные невусы.

Характерная сопутствующая патология

- ◆ Врожденные пороки левых отделов сердца: коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, аневризма аорты.
- ◆ Врожденные пороки почек и мочевыводящей системы: «подковообразная» почка, удвоение чашечно-лоханочной системы, вторичный пиелонефрит.
- ◆ Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз.
- ◆ НТГ.
- ◆ Частые средние отиты, тугоухость.
- ◆ Витилиго, алопеция.
- ◆ Остеопороз.

Гипергонадотропный гипогонадизм

- ◆ Отсутствие вторичных половых признаков. Отсутствие менструаций.
- ◆ Отсутствие яичников на УЗИ (часто), недоразвитие матки.
- ◆ Бесплодие.

Диагностика

- ◆ Характерные клинические признаки.
- ◆ Кариотипирование.

Лечение

- ◆ Лечение кардиоваскулярной и почечной сопутствующей патологии: специфическая терапия и хирургическое лечение для коррекции пороков развития.
- ◆ Оптимизация роста в детстве, нормализация конечного роста: терапия рекомбинантным гормоном роста из расчета 0,05 мг/кг/сут.
- ◆ Формирование вторичных половых признаков, установление регулярного менструального цикла: терапия половыми стероидами.

Синдром Нунан (Noonan)

Частота

1:10 000-1:20 000 новорожденных.

Наследование

Возможны спорадические случаи или семейный вариант (аутосомнодоминантный тип наследования). Мужчины часто бесплодны вследствие аномалий мочеполовой системы, поэтому патологический ген практически всегда передается от матери - носителя гена.

Этиология и патогенез

Мутации гена *PTPN11*. Кариотип нормальный.

Клиническая картина

Фенотипические особенности

- ◆ Низкорослость (средний рост взрослого мужчины - 162,5 см, женщины - 153 см).
- ◆ Лимфостаз нижних конечностей.
- ◆ Крыловидные складки кожи на шее.
- ◆ Низкий рост волос на шее сзади.
- ◆ Гипертелоризм (широко расставленные глаза, антимонголоидный разрез глаз, птоз).
- ◆ Деформация и низкая посадка ушных раковин.
- ◆ Широкая переносица.
- ◆ Короткая шея.
- ◆ Врожденная деформация локтевых суставов (*cubitus valgus*), брахидактилия.
- ◆ Готическое нёбо, нарушение прикуса.

Характерная сопутствующая патология

- ◆ Врожденные пороки правых отделов сердца: стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- ◆ Гипо- и аплазия почек, гидронефроз, уропатия вследствие обструкции.
- ◆ Задержка умственного развития разной степени выраженности.
- ◆ Крипторхизм.
- ◆ Половое развитие варьирует от нормального до полной дисгенезии гонад. У девочек часто наблюдают позднее начало менструаций, у мальчиков - крипторхизм, гипогонадизм.

Диагностика

- ◆ Характерные клинические признаки.
- ◆ Кариотипирование.

♦ Молекулярно-генетическое исследование гена *PTPN11*.

Лечение

♦ Лечение кардиоваскулярной сопутствующей патологии: специфическая терапия и хирургическое лечение для коррекции пороков развития.

♦ При наличии признаков гипогонадизма: заместительная терапия половыми стероидами.

♦ Терапия рекомбинантным ГР из расчета 0,033-0,05 мг/кг/сут.

Синдром Рассела-Сильвера (Russell-Silver)

Частота

1:30 000.

Наследование

Встречается в большинстве случаев спорадически, однако описаны и единичные родословные с данной патологией. Тип наследования не установлен.

Этиология и патогенез

Исследования последних лет свидетельствуют о возможной причастности генетических дефектов участков 7p12-14 и 11p15.

Клиническая картина

Фенотипические особенности

♦ Задержка внутриутробного развития: малая масса тела и низкий рост при рождении.

♦ Врожденный карликовый рост в результате нарушения эмбрионального развития.

Значительное отставание массы тела от нормы.

♦ Задержка общего развития.

♦ Треугольное лицо (большой лоб, гипоплазия нижней челюсти, опущенные вниз уголки рта, тонкие губы).

♦ Готическое нёбо.

♦ Асимметрия тела, поясничный лордоз.

♦ Клинодактилия V пальцев рук за счет девиации дистальной фаланги, синдактилия.

Характерная сопутствующая патология.

♦ Преждевременное, ускоренное половое развитие.

- ♦ Крипторхизм, гипоспадия, гипоплазия полового члена, мошонки.
- ♦ Аномалии мочевыделительной системы.

Диагностика

На основании фенотипических данных.

Лечение

Эффективна терапия ГР в дозе 0,033-0,06 мг/кг/сут.

Синдром Секкеля (Seckel)

Синонимы: синдром Вирхова-Секкеля, «птицеголовые карлики».

Частота

Менее 1:1 000 000.

Гендерное соотношение - 1:1.

Этиология и патогенез

Молекулярно-генетическая основа: *SCKL1* гомозиготная или гетерозиготная компаундная мутация в гене *ataxia-telangiectasia* и *Rad3-related protein (ATR, 3q22.1-q24)*.

Другие варианты синдрома:

- ♦ *SCKL2* (18p11.31-q11.2);
- ♦ *SCKL3* (14q23);
- ♦ *SCKL3* - основной локус для синдрома Секкеля. Наследование - аутосомно-рецессивное.

Клиническая картина

Минимальные диагностические признаки:

- ♦ низкорослость;
- ♦ клювовидный нос;
- ♦ умственная отсталость.

Фенотипические особенности

- ♦ Манифестация - период новорожденности.
- ♦ Пропорциональная карликовость с внутриутробного периода.
- ♦ Задержка внутриутробного развития.

♦ Значительное отставание роста в постнатальном периоде: среднее значение SDS роста - -7 (-5.-13).

♦ Выраженная микроцефалия, раннее закрытие межчерепных швов.

♦ Задержка умственного развития (IQ <50).

♦ Фенотип «птицеголового карлика»:

- скошенный лоб, большие глаза, клювообразный нос, узкое лицо;
- ретрогнатия, микрогнатия;
- аркообразное нёбо;
- скученные зубы с неправильным прикусом;
- низко посаженные деформированные ушные раковины;
- клинодактилия V и гипоплазия I пальца кисти;
- отсутствие эпифиза некоторых фаланг;
- гипоплазия проксимальной части лучевой кости;
- аплазия одного ребра;
- кифоз, сколиоз;
- вывих бедра;
- косолапость, плоскостопие, сандалевидная щель.

Характерная сопутствующая патология

♦ Крипторхизм, клиторомегалия, гирсутизм.

♦ Агенезия мозолистого тела, пахигирия.

♦ Болезни крови (в 15-25% случаев): анемия, панцитопения, острый миелолейкоз.

♦ Врожденные пороки сердца: тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, декстрапозиция аорты и др.

Диагностика

♦ Фенотипические данные.

♦ В некоторых случаях - молекулярно-генетическая диагностика (невозможность использования в рутинной практике).

♦ Рентгенологические данные: отставание костного возраста, дисплазия головки бедра, дислокация головки лучевой кости.

Дифференциальная диагностика

- ♦ Врожденные формы карликовости с микроцефалией.
- ♦ MOPD II-синдром (**M**ajewski **O**steodysplastic **P**rimordial **D**warfism type II).

Лечение

- ♦ Симптоматическое.
- ♦ Лечение гормоном роста малоэффективно, возможно незначительное ускорение темпов роста на первом году лечения.

Синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi)

Частота

1-5:10 000.

Этиология и патогенез

Синдром Прадера-Вилли может быть обусловлен двумя основными механизмами. Первый из них - микроделеция хромосомы 15 (15q11.2-q13), которая всегда имеет отцовское происхождение; второй - материнская изодисомия, т.е. когда обе хромосомы 15 получены от матери. Унипарентальная (однородительская) дисомия (UPD) - наследование обеих хромосом только от одного из родителей. Природа унипарентальной дисомии окончательно не выяснена.

Наследование

Спорадическое.

Клиническая картина

- ♦ Манифестация - неонатальный период.
- ♦ До рождения: низкая подвижность плода; часто - неправильное положение плода.

Фенотипические особенности

- ♦ Черепно-лицевой дисморфизм (у взрослых выражена переносица; высокий и узкий лоб; как правило, миндалевидные глаза; узкие губы).
- ♦ Ожирение, склонность к перееданию (чаще проявляется к 2-м годам).
- ♦ Сниженный мышечный тонус (гипотонус).
- ♦ Сниженная координация движений.
- ♦ Маленькие кисти и стопы, низкий рост.
- ♦ Повышенная сонливость.
- ♦ Страбизм (косоглазие).

◆ Густая слюна.

◆ Плохие зубы.

Характерная сопутствующая патология

◆ Гипогонадизм/задержка полового созревания.

◆ Сколиоз.

◆ Дисплазия тазобедренных суставов.

◆ Задержка умственного и психоречевого развития. Отставание в освоении навыков общей и мелкой моторики.

Диагностика

◆ Фенотипические данные.

◆ Молекулярно-генетическая диагностика

Дифференциальная диагностика

◆ Другие формы ожирения.

Лечение

Симптоматическое лечение

◆ Диета с ограничением жиров и углеводов.

◆ Ноотропы. Занятия с логопедом.

◆ ЛФК, массаж.

◆ При отставании в росте - терапия ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут (1 мг/ м²/сут).

◆ Ежедневная дозированная физическая нагрузка.

◆ Половые стероиды для формирования вторичных половых признаков.

Синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange)

Синонимы: синдром Брахмана-де Ланге, амстердамская карликовость.

Частота

1:10 000-1:30 000 новорожденных.

Наследование

В большинстве случаев - спорадические случаи; также имеет место аутосомно-доминантное, X-сцепленное рецессивное наследование.

Гендерное соотношение - 1:1.

Этиология и патогенез

Примерно половина случаев обусловлена мутациями в гене *NIPBL* (5-я хромосома), около 5% случаев - мутациями в гене *SMC1A* (X-хромосома), кодирующем субъединицу белкового комплекса когезина. Описаны мутации в гене *SMC3* (10-я хромосома), который также кодирует одну из субъединиц когезина.

В ряде случаев при цитогенетическом исследовании находят микродупликацию локусов q25-q29 хромосомы 3.

Клиническая картина

- ♦ Манифестация - период новорожденности, раннее детство.
- ♦ Выраженная внутриутробная задержка роста (со II триместра беременности), низкие масса тела и рост при рождении.

Фенотипические особенности.

- ♦ Черепно-лицевой дисморфизм (микроцефалия, брахицефалия, сросшиеся брови, длинные загнутые ресницы, короткий нос и широкая переносица, вывернутые наружу ноздри, тонкая верхняя губа, опущенные книзу уголки рта, низко расположенные диспластичные ушные раковины, микрогнатия).
- ♦ Аномалии развития кисти и стопы (олигодактилия вплоть до полного отсутствия конечности, брахиметакарпия I пястной кости).
- ♦ Готическое нёбо, расщелина нёба, нарушение прорезывания зубов.
- ♦ Мраморная кожа, гипоплазия сосков, гипертрихоз.
- ♦ Отставание в росте, конечный рост - 130-140 см.

Характерная сопутствующая патология

- ♦ Задержка психомоторного и интеллектуального развития разной степени выраженности.
- ♦ Миопия, косоглазие, астигматизм, атрофия зрительных нервов, колобома зрительного нерва.
- ♦ Нарушения зрения и слуха.
- ♦ Судороги.
- ♦ Гастроэзофагальный рефлюкс, проблемы с кормлением.
- ♦ Пороки развития сердца и почек, пилоростеноз, крипторхизм.

Диагностика

- ♦ Клинико-фенотипические особенности.

♦ Пренатальная диагностика: по данным УЗИ определяют задержку внутриутробного развития (ЗВУР) и дефекты развития конечностей.

♦ В семьях с выявленной мутацией - пренатальная диагностика фетальной ДНК.

Дифференциальная диагностика

Другие варианты низкорослости.

Лечение

♦ Симптоматическое, в зависимости от пораженного органа (системы).

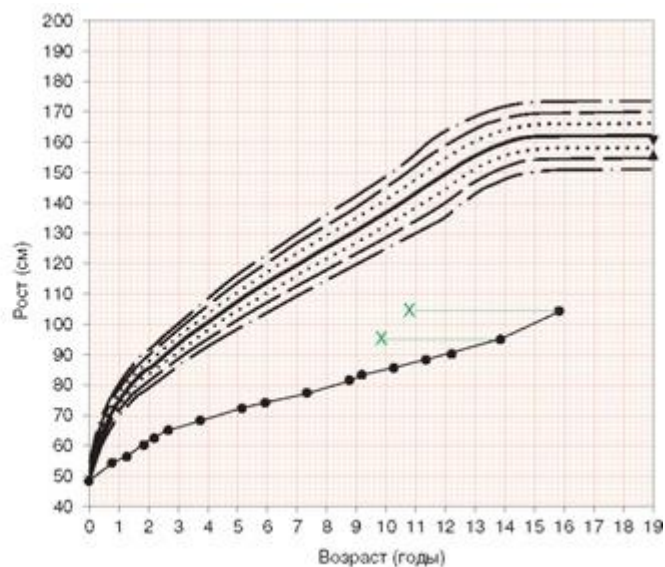
♦ При задержке роста - лечение ГР в дозе 0,033-0,05 мг/кг/сут (умеренно эффективно).



Рис. 7.1. Семейная форма синдрома Ларона у сестер 6 лет и 4 лет, SDS роста--6,8 и - 6,7 (а). Преобладание мозгового черепа над лицевым, запавшая переносица, голубые склеры (б). Максимальные концентрации СТГ на стимуляции клофелином* - 112 и 200 нг/мл. Неопределяемые уровни ИРФ-1



а



б

Рис. 7.2. Пациентка 14 лет с синдромом Ларона: преобладание мозгового черепа над лицевым, западающая переносица, рост - 90 см, SDS--10,9 (а). Максимальная концентрация СТГ на стимуляции клофелином* - 100 нг/мл. Кривая роста этой пациентки (б)



а



б

Рис. 7.3. Синдром Шерешевского-Тернера: короткая шея, крыловидные складки шеи, гипертелоризм сосков, широкая грудная клетка (а-б)



Рис. 7.4. Пациентки с синдромом Шерешевского-Тернера. Слева: возраст 7 лет, кариотип 45X/46X, i(Xq), SDS роста--2,47. Справа: возраст 8 лет, кариотип 45X/46XX, SDS роста--3,38. Вальгусная деформация локтевых суставов (*cubitus valgus*)



Рис. 7.5. Синдром Шерешевского-Тернера: дисплазия ногтей



Рис. 7.6. Синдром Шерешевского-Тернера: низкий рост волос на шее сзади в виде треугольника



Рис. 7.7. Синдром Шерешевского-Тернера: эпикантус



Рис. 7.8. Пациентка 7 лет с синдромом Шерешевского-Тернера: крыловидные складки шеи, деформация ушных раковин, эпикантус, широкая грудная клетка, гипертелоризм сосков, *cubitus valgus*, широкие кисти рук, низкорослость (SDS роста -- 2,33)



Рис. 7.9. Ростостимулирующий эффект гормона роста при синдроме Шерешевского-Тернера в первые годы лечения: а - +10,3 см на первом году лечения; б - +8,4 см на втором году лечения



Рис. 7.10. Пациент 12 лет с синдромом Нунан: короткая шея, широкая переносица, широко расставленные глаза, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные диспластичные ушные раковины



Рис. 7.11. Пациентка 4 лет с синдромом Сильвера-Рассела: рост - 85,1 см, SDS роста - 3,28, асимметрия тела (левая половина больше правой), треугольное лицо (большой лоб, гипоплазия нижней челюсти, тонкие губы)



Рис. 7.12. Пациент 4 лет с синдромом Сильвера-Рассела: рост - 86,3 см, SDS роста - 3,66, асимметрия тела (правая половина больше левой)



Рис. 7.13. Синдром Сильвера-Рассела: клинодактилия V пальцев рук



3 года
Рост 78,2 см
SDS роста -3,54

4 года
Рост 89,1 см
SDS роста -2,48

5 лет
Рост 96,2 см
SDS роста -2,02

Рис. 7.14. Эффект применения гормона роста при синдроме Сильвера-Рассела



Рис. 7.15. Пациентка 9 лет с синдромом Секкеля: рост - 85,2 см, SDS--7,1. Микроцефалия, большие глаза, клювообразный нос



Рис. 7.16. Пациентка 1 года 1 мес с синдромом Секкеля: рост - 46,5 см (SDS - 10,50), вес - 2800 г (SDS--11,53). Слабое развитие подкожной жировой клетчатки, узкое лицо, клювовидный нос, микроцефалия, микрогнатия, непропорционально большие глаза



Рис. 7.17. Синдром Секкеля: узкое лицо, микроцефалия, большие глаза, клювообразный нос



а



б

Рис. 7.18. Пациент 4,5 лет с синдромом Прадера-Вилли: рост - 94 см, SDS--2,43, индекс массы тела - 36,2 кг/м², SDS - +6,2, маленькие кисти и стопы (а-б)



Рис. 7.19. Пациент 10 лет с синдромом Прадера-Вилли на фоне строгой диеты, терапии гормоном роста (доза - 0,033 мг/кг/сут), дозированной физической нагрузки. Нет прогрессирования ожирения



Рис. 7.20. Пациент 8,6 лет с синдромом Корнелии де Ланге: рост - 105,7 см, SDS роста - 4,04



Рис. 7.21. Фенотипические особенности синдрома Корнелии де Ланге: сросшиеся брови, низкий рост волос на лбу, длинные густые ресницы, тонкие губы

8. ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Низкорослость, обусловленная ЗВУР, или дети, рожденные с малыми относительно гестационного возраста параметрами тела.

Частота

1,0-1,5% всех новорожденных.

Этиология и патогенез

Причинами ЗВУР могут быть следующие факторы.

- ♦ **Материнские:** хронические заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек, СД), неадекватное питание, анемия, вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков).
- ♦ **Фетальные:** генетические (около 30% всех случаев ЗВУР) аномалии, внутриутробная инфекция (вирусная, бактериальная, протозойная), многоплодие.
- ♦ **Плацентарные:** фетоплацентарная недостаточность, избыточная инвазия клеток трофобласта, сосудистые аномалии плаценты, субоптимальное место плацентации.
- ♦ **Демографические:** материнский возраст и масса тела, наличие в семье случаев ЗВУР.

Неблагоприятные внутриутробные условия приводят к адаптации плода за счет изменения секреции СТГ и ИРФ-1.

Клиническая картина

- ♦ Сниженный аппетит в допубертатном возрасте, дефицит массы тела больший, чем дефицит роста.
- ♦ Ускоренные темпы костного созревания при хронологическом возрасте 8-10 лет и, следовательно, более быстрое начало пубертата (в среднем на 1 год раньше, чем в общей популяции).
- ♦ Гиперактивность.

Фенотипические особенности. Задержка роста **Характерная сопутствующая патология.** Обычно отсутствует.

Диагностика

Диагноз исключения. Должны быть исключены все возможные причины низкорослости:

Источник KingMed.info

- ♦ эндокринные и тяжелые соматические заболевания;
- ♦ скелетные и хромосомные аномалии;
- ♦ выраженная задержка психомоторного развития.

Дифференциальная диагностика

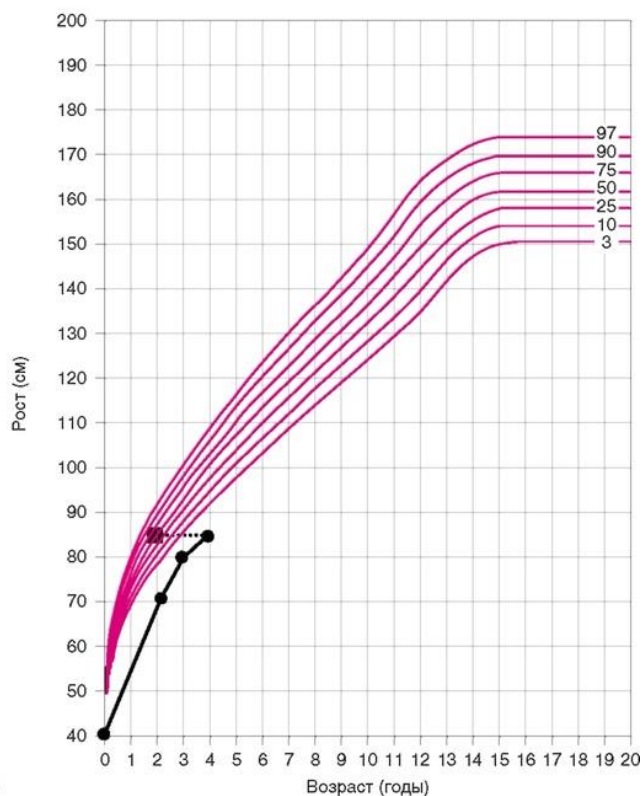
- ♦ Другие варианты низкорослости.

Лечение

ГР в дозе 0,033-0,06 мг/кг/сут.



а



б

Рис. 8.1. Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития (а, б)

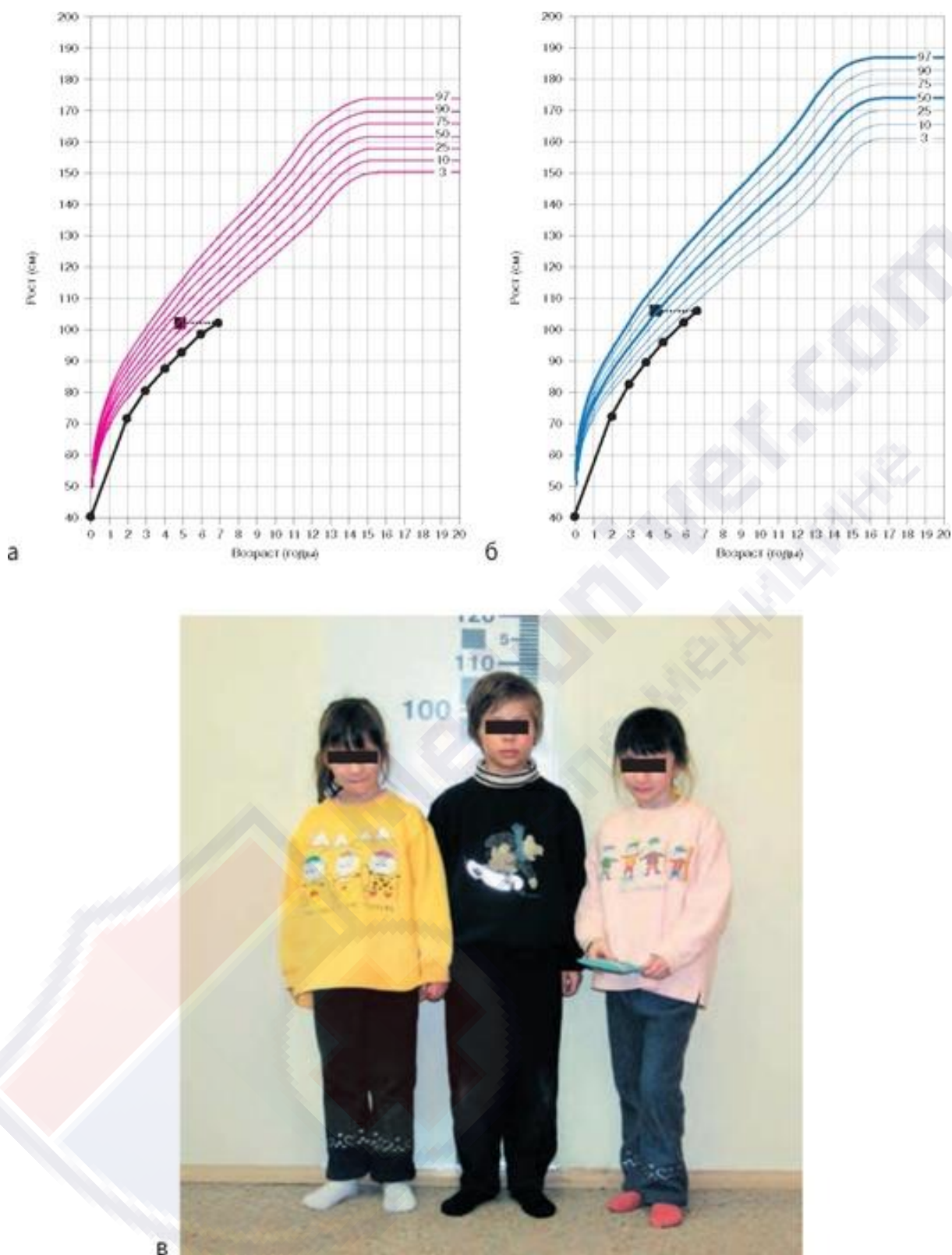


Рис. 8.2. Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития (многоплодная беременность) (а-в)

9. ОСТЕОХОНДРОДИСПЛАЗИИ

Остеохондродисплазии - гетерогенная группа заболеваний (в настоящее время известно более 100 разновидностей), характеризующихся врожденными хрящевыми и костными аномалиями. Характерные особенности остеохондродисплазии:

- ♦ генетическое наследование;
- ♦ аномалии размера и формы костей конечностей, позвоночника, черепа и их типичные рентгенологические признаки.

Ахондроплазия

Частота

1:26 000 новорожденных.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный, в 90% - мутации *de novo*.

Этиология

Мутации в гене **FGFR3** (ген рецептора 3 фактора роста фибробластов, картирован на коротком плече 4-й хромосомы - 4p16.3). В 99% случаев заболевание обусловлено мутациями в 10-м экзоне -*Gly380Arg*, *Gly375Cys*.

Клиническая картина

- ♦ Низкий рост при рождении - 46-48 см.
- ♦ Непропорциональная карликовость за счет укорочения проксимальных отделов конечностей (средний конечный рост взрослых мужчин - 131 см, женщин - 124 см).
- ♦ Ковыляние при ходьбе.
- ♦ Непропорционально большая голова.
- ♦ Преобладание мозгового черепа.
- ♦ Запавшая переносица.
- ♦ Широкие и короткие кисти, расположение пальцев в виде трезубца.
- ♦ Выраженный поясничный лордоз.
- ♦ Легочная недостаточность из-за небольших размеров грудной клетки.

Лечение

- ♦ Ортопедическая хирургия: удлинение укороченных сегментов дистракционным методом с помощью аппарата Илизарова.
- ♦ Терапия ГР (0,04-0,05 мг/кг/сут) малоэффективна.
- ♦ В последнее время тестируют метод применения ГР на фоне пребывания ребенка в аппарате Илизарова (по предварительным оценкам, это сокращает время вытяжения).

Гипохондроплазия

Частота

Не известна.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный, в 80% - мутации *de novo*.

Этиология

Мутации в гене **FGFR3** (ген рецептора 3-го фактора роста фибробластов): в 40-60% **случаев** - в 13-м экзоне (*Asn540Lys*). Описаны более редкие мутации - *Asn540Thr*, *Asn540Ser*, *Ile538Val*, *Lys650Asn* др. (5-й, 7-й, 10-й, 15-й экзоны).

Клиническая картина

- ♦ Непропорциональная карликовость за счет укорочения проксимальных отделов конечностей.
- ♦ Голова и лицо нормальных размеров.
- ♦ Широкие кисти и стопы.
- ♦ Пальцы рук укорочены, но расположены нормально. Симптомы заболевания проявляются после 2-4-летнего возраста.

Лечение

- ♦ Ортопедическая хирургия: удлинение укороченных сегментов дистракционным методом с помощью аппарата Илизарова.
- ♦ Терапия ГР (0,04-0,05 мг/кг/сут) малоэффективна.
- ♦ В последнее время тестируют метод применения ГР на фоне пребывания ребенка в аппарате Илизарова (по предварительным оценкам, это сокращает время вытяжения).

Спондилоэпифизарная дисплазия

Гетерогенная группа остеохондропатий с преимущественным поражением тел позвонков и эпифизов трубчатых костей.

Клиническая картина

- ◆ Непропорциональная карликовость за счет укорочения проксимальных отделов конечностей в результате поражения эпифизов трубчатых костей.
- ◆ Бочкообразная грудная клетка с укорочением позвоночного столба.
- ◆ Относительно длинные руки.
- ◆ Боли в ногах и пояснице.
- ◆ «Утиная» походка.
- ◆ Расположение пальцев в виде трезубца.
- ◆ Выраженный поясничный лордоз. Известны врожденная и поздняя формы.

Врожденная спондилоэпифизарная дисплазия Частота. Не известна.

Тип наследования. Аутосомно-доминантный.

Этиология. Мутации в гене коллагена 2-го типа *COL2A1* (расположен на 12-й хромосоме в локусе 12q13.11-q13.2, кодирует α_1 -цепь коллагена 2-го типа, входящего в состав внеклеточного матрикса хряща и стекловидного тела).

Клиническая картина

- ◆ Начало заболевания с 2 лет (возможно с рождения).
- ◆ Плоское лицо, иногда расщелина нёба. Миопия.
- ◆ Отслоение сетчатки.
- ◆ Боли в спине.
- ◆ «Утиная» походка.
- ◆ Конечный рост менее 128 см.

Диагностика

- ◆ Особенности клинической картины.
- ◆ Характерные рентгенологические признаки:
 - замедленная оссификация головок бедренных костей;
 - неправильные волнистые контуры позвонков;
 - с возрастом тела позвонков уплощаются, происходит расширение и разрыхление ростковых зон эпифизов в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах.

Поздняя X-сцепленная спондилоэпифизарная дисплазия Частота. 1:150 000-1:200 000.

Этиология. Мутации в гене *SEDL (TRAPPC2)*, кодирующем белок Sedlin, который выполняет регуляторную функцию в различных белокбелковых взаимодействиях, в том числе в процессах транспорта от эндоплазматического ретикулума к аппарату Гольджи.

Клиническая картина

- ♦ Мягкое течение, до 5 лет - нормальное физическое развитие.
- ♦ Раннее появление артроза и остеохондроза, сопровождающихся болями и ограничением подвижности суставов.

Слух, зрение, интеллект не нарушены.

- ♦ Конечный рост - менее 150 см.

Диагностика

- ♦ Особенности клинической картины.
- ♦ Характерный рентгенологический признак - распространенная платиспондилия с особой формой тел позвонков в грудном отделе позвоночника в виде возвышающейся центральной части верхней поверхности тела и скошенными участками по периметру, придающая позвонку вид горба, который формируется после 10-летнего возраста. У всех больных значительно снижается высота тел позвонков грудного и поясничного отделов, в большей степени их передних, вентральных отделов.

Лечение

- ♦ Предотвращение неврологических осложнений: иммобилизирующий ошейник, массаж мышц.
- ♦ Ортопедическая хирургия: корректирующие остеотомии (лечение угловых деформаций) с одновременным удлинением укороченных сегментов дистракционным методом с помощью аппарата Илизарова.
- ♦ Эндопротезирование при артрозодегенеративных изменениях головки бедренной кости.

Синдром Лери-Вейля (дисхондроостеоз)

Частота

Не известна.

Наследование

Аутосомно-доминантное.

Молекулярно-генетическая основа. В 70% случаев синдром ЛериВейля связан с гаплонедостаточностью SHOX-гена, картированного в псевдоаутосомном регионе 1 (PAR1) Xp22.33 и Yp11.32, вследствие гетерозиготной мутации или делеции мутации *SHOX* либо по ходу транскрипции PAR1, где расположены элементы SHOX-enhancer (генусилитель). В 30% случаев молекулярный дефект неизвестен.

Клиническая картина

- ◆ Манифестация: период новорожденности, раннее детство.
- ◆ Диспропорционально низкий рост, наличие деформации запястья Маделунга.
- ◆ Основные фенотипические признаки:
 - низкий рост с рождения с мезомелическим укорочением конечностей (укорочение средних сегментов предплечья и голени);
 - деформация Маделунга, диагностируемая в пубертатном периоде, билатеральная:
 - укорочение и искривление лучевой и локтевой кости, приводящие к дорзальному смещению дистального отрезка локтевой кости и ограниченной подвижности запястья и локтевого сустава;
 - выраженность деформации может варьировать (больше у женщин).
- ◆ Большинство пациентов имеют атлетическое телосложение, обусловленное мышечной гипертрофией.
- ◆ Интеллект сохранен.

Диагностика

- ◆ Пренатальная диагностика: УЗИ на 20-й неделе гестации.
- ◆ Генетическая диагностика: выявление мутации SHOX-гена.

Лечение

- ◆ Симптоматическое.
- ◆ Лечение препаратами ГР (доза - 0,04 мг/кг/сут) показано для улучшения финального роста (в сочетании с агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона - ЛГРГ).

Осложнения

- ◆ Без лечения - нет.
- ◆ На фоне лечения - низкорослость.

Синдром Жёне (Jeune)

Источник KingMed.info

Включает асфиксическую дистрофию грудной клетки, общую костную дистрофию, полихондродистрофию с метафизарными нарушениями трубчатых костей и повреждениями костей таза.

Частота

1:100 000-300 000 новорожденных.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный.

Этиология и патогенез

Ген не известен.

Клиническая картина

- ♦ Манифестация с рождения, течение прогрессивное.
- ♦ Узкая и короткая грудная клетка, горизонтальное положение ребер с развернутыми передними концами.
- ♦ Костные аномалии грудной клетки обуславливают нарушения дыхательных движений, что в конечном итоге приводит к смертельному исходу.

Характерная сопутствующая патология. Гипертрофия сердца (в основном за счет левого желудочка).

- ♦ Частые бронхопневмонии.

Диагностика

- ♦ Рентгенологические признаки: узкая неподвижная грудная клетка с короткими, горизонтально расположенными ребрами, малоподвижными во время дыхательных движений.
- ♦ Высокорасположенные ключицы (на уровне V-VI шейного позвонка).
- ♦ Укорочение и утолщение плечевых, лучевых и локтевых костей.
- ♦ Изменение формы таза, вертлужная впадина зубчатая, горизонтально расположена, с острым крестцово-подвздошным углом.
- ♦ Интеллект сохранен.

Дифференциальная диагностика

- ♦ Синдром Эллис-ван-Кревельда.

Лечение

Симптоматическое.

Прогноз

Крайне вариабелен, зависит от степени поражения грудной клетки.

Синдром Шейтхауэра-Мари-Сентона (Scheuthauer-Marie-Sainton)

Синонимы:

- ♦ общий дизостоз Генеда;
- ♦ костно-зубная дисплазия Джексона;
- ♦ наследственный ключично-черепной дизостоз;
- ♦ ключично-черепно-тазовый дизостоз Янсена;
- ♦ ключично-черепно-тазовый дизостоз Крузона;
- ♦ клейдокраниальный дизостоз;
- ♦ костно-зубная дистрофия.

Характеризуется дефектами развития костей черепа, а также полным или частичным отсутствием ключиц.

Частота

1:1 000 000.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный, описаны спорадические случаи.

Этиология и патогенез

Мутации гена *RUNX2*, картированного на коротком плече 6-й хромосомы.

Клиническая картина

- ♦ Недоразвитие или отсутствие одной или обеих ключиц. При отсутствии или недоразвитии ключицы плечевой пояс резко сужен, надплечья покаты и опущены. Избыточная подвижность в плечевых суставах (можно даже соприкоснуться плечами спереди грудины).
- ♦ Задержка закрытия (окостенения) пространства между костями черепа (родничков), могут формироваться дополнительные костные включения. Большой родничок может оставаться открытым в течение всей жизни.
- ♦ Нарушение формирования корней зубов, задержка в прорезывании молочных и постоянных зубов. До 25-30-летнего возраста могут не меняться молочные зубы. Часто встречаются сверхкомплектные зубы.

В большинстве случаев отмечают:

- низкий рост по сравнению с родственниками;
- брахицефалию;
- гипертелоризм;
- высокий и выдающийся вперед лоб;
- недоразвитие костей таза;
- нормальный интеллект.

Характерная сопутствующая патология

- ♦ Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.
- ♦ Рецидивирующие средние отиты.
- ♦ Ранний остеопороз, заболевания суставов.
- ♦ Высокая частота кесарева сечения у женщин.
- ♦ Легкая степень моторной задержки у детей в возрасте до 5 лет.

Диагностика

- ♦ Рентгенологическое исследование черепа, костей грудной клетки, таза, конечностей.
- ♦ Молекулярно-генетическое обследование.

Лечение

- ♦ Симптоматическое лечение.
- ♦ Стоматологическая помощь:
 - удаление молочных зубов;
 - удаление сверхкомплектных зубов;
 - ортодонтическое лечение.
- ♦ Неправильное развитие ключицы может вызвать сдавление плечевого нервного сплетения, общую мышечную слабость верхних конечностей.
 - При резко выраженных явлениях сдавления показано хирургическое вмешательство: при частичном дефекте ключицы - костно-пластическая операция (замещение костного дефекта аутоили аллотрансплантатом).
 - При полном отсутствии ключиц хирургическое лечение нецелесообразно.
- ♦ Консервативное лечение: лечебная гимнастика, профилактика инфекций околоносовых пазух и среднего уха.

♦ При сниженной минеральной костной плотности - лечение препаратами кальция и витамина D.



Рис. 9.1. Пациент 3 лет с ахондроплазией: рост - 68 см, SDS роста--6,84.

Непропорционально большая голова, запавшая переносица, преобладание мозгового черепа над лицевым, укорочение конечностей, выраженный поясничный лордоз



Рис. 9.2. Пациент 19 лет с ахондроплазией: рост - 104 см, SDS роста--10,63



Рис. 9.3. Пациент 9,5 лет с гипохондроплазией: рост - 111 см, SDS роста--3,82.

Небольшое укорочение проксимальных отделов рук и ног, укорочение пальцев рук, широкие кисти и стопы



Рис. 9.4. Пациент 3,5 лет с врожденной формой спондилоэпифизарной дисплазии: рост - 71,4 см, SDS роста--6,54. Бочкообразная грудная клетка, выраженный поясничный лордоз, относительно длинные руки



а



б

Рис. 9.5. Пациенты с синдромом Лери-Вейля: укорочение средних сегментов предплечья и голени (а-б)



Рис. 9.6. Пациент 4 лет с синдромом Жёне: рост - 72,5 см, SDS роста--6,8. Укорочение рук и ног



Рис. 9.7. Синдром Жёне: узкая короткая грудная клетка, горизонтально расположенные ребра с выступающими концами



Рис. 9.8. Пациент 18 лет с синдромом Шейтхауэра-Мари-Сентона: рост - 134 см, SDS роста--6,12 (а-в)

10. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Частота

0,05:10 000 детей среди мальчиков, 0,5:10 000 детей среди девочек до 2 лет и 8:10 000 детей среди девочек 5-8 лет.

Этиология и патогенез

Причины **гонадотропин-зависимого** преждевременного полового развития (ППР) - объемные образования хиазмально-селлярной области (гамартомы, глиомы), неопухоловое поражение ЦНС (арахноидальные кисты); у большинства девочек причина неизвестна.

Причины **гонадотропин-независимого ППР** - опухоли гонад и надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников. У мальчиков причиной ППР могут быть также ХГЧ-секретирующие опухоли различной локализации (ЦНС, печень, средостение и др.).

К наследственным синдромам с гонадотропин-независимым ППР у мальчиков относят тестостоксикоз (активирующие мутации в рецепторе ЛГ), у девочек - синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (активирующие мутации в *Gsa*).

Клиническая картина

♦ Основной симптом - появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков - до 9 лет.

Полные формы ППР всегда ассоциированы с ускорением роста и прогрессией костного возраста в отличие от изолированного телархе и изолированного адренархе.

♦ Для **синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева** помимо ППР характерны пигментные пятна неправильной формы и асимметричной локализации цвета кофе с молоком и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани. При данном синдроме возможно наличие другой эндокринной (тиреотоксикоз, акромегалия, синдром Кушинга) и неэндокринной (нарушения сердечного ритма, гиперфосфатурическая гипофосфатемия) патологии.

Диагностика

- ♦ Антропометрия: ускорение роста.
- ♦ Рентгенография кистей: ускорение костного возраста.
- ♦ Повышение в крови уровня половых стероидов.

- ♦ Исследование хорионического гонадотропина (ХГЧ) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) у мальчиков.
- ♦ УЗИ органов малого таза.
- ♦ Проба с аналогами ГРГ (подтверждение гонадотропин-зависимого ППР).
- ♦ Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (при гонадотропин-зависимых формах ППР).
- ♦ УЗИ, компьютерная томография (КТ) и МРТ для визуализации объемных образований надпочечников и гонад или ХГЧсекретирующих опухолей.

Лечение

- ♦ При гонадотропин-зависимых формах ППР используют пролонгированные формы аналогов ГРГ (трипторелин, лейпрорелин). Опухоли надпочечников и гонад требуют хирургического лечения. ХГЧ-секретирующие опухоли чувствительны к химио- и лучевой терапии.
- ♦ Для гонадотропин-независимых наследственных синдромов с ППР эффективная терапия не разработана. В рамках экспериментальной терапии используют блокаторы ароматазы и блокаторы эстрогеновых рецепторов.

Осложнения

Ускорение костного возраста приводит к конечной низкорослости пациентов.

Профилактика

Не разработана.



Рис. 10.1. Преждевременное половое развитие вследствие гипоталамической гамартомы у девочки 2 лет: SDS роста - 2,9, костный возраст соответствует 5 годам, менархе - в 2 года



Рис. 10.2. Преждевременное половое развитие вследствие ХГЧ-секретирующей опухоли средостения у мальчика 5 лет, SDS роста - 4,2, костный возраст соответствует 9 годам



Рис. 10.3. Преждевременное половое развитие вследствие астроцитомы у мальчика 3 лет, SDS роста - 2,8, костный возраст соответствует 9 годам



Рис. 10.4. Тестотоксикоз. Конечный рост пациента - 126 см



Рис. 10.5. Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева: а - деформация бедренных костей по типу «пастушьего посоха»; б - фиброзно-кистозная деформация костей черепа; в - кожные проявления

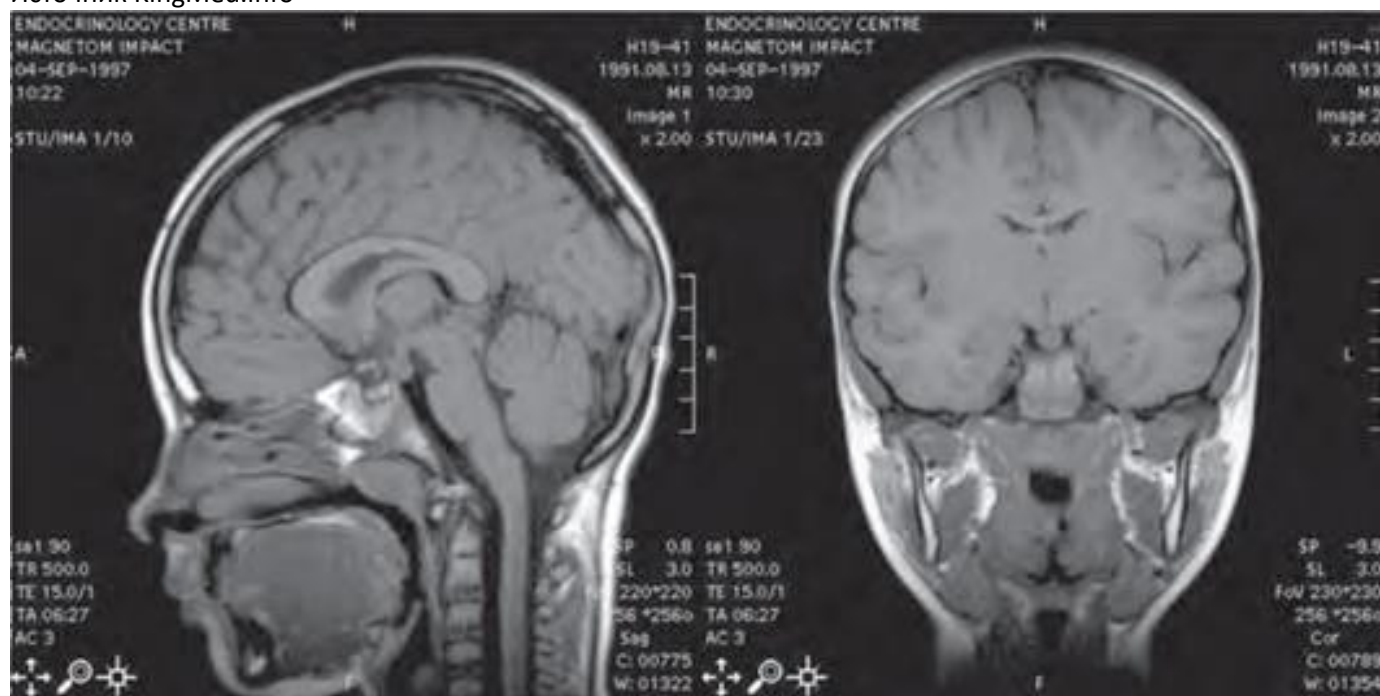


Рис. 10.6. МРТ-картина гипоталамической гамартомы

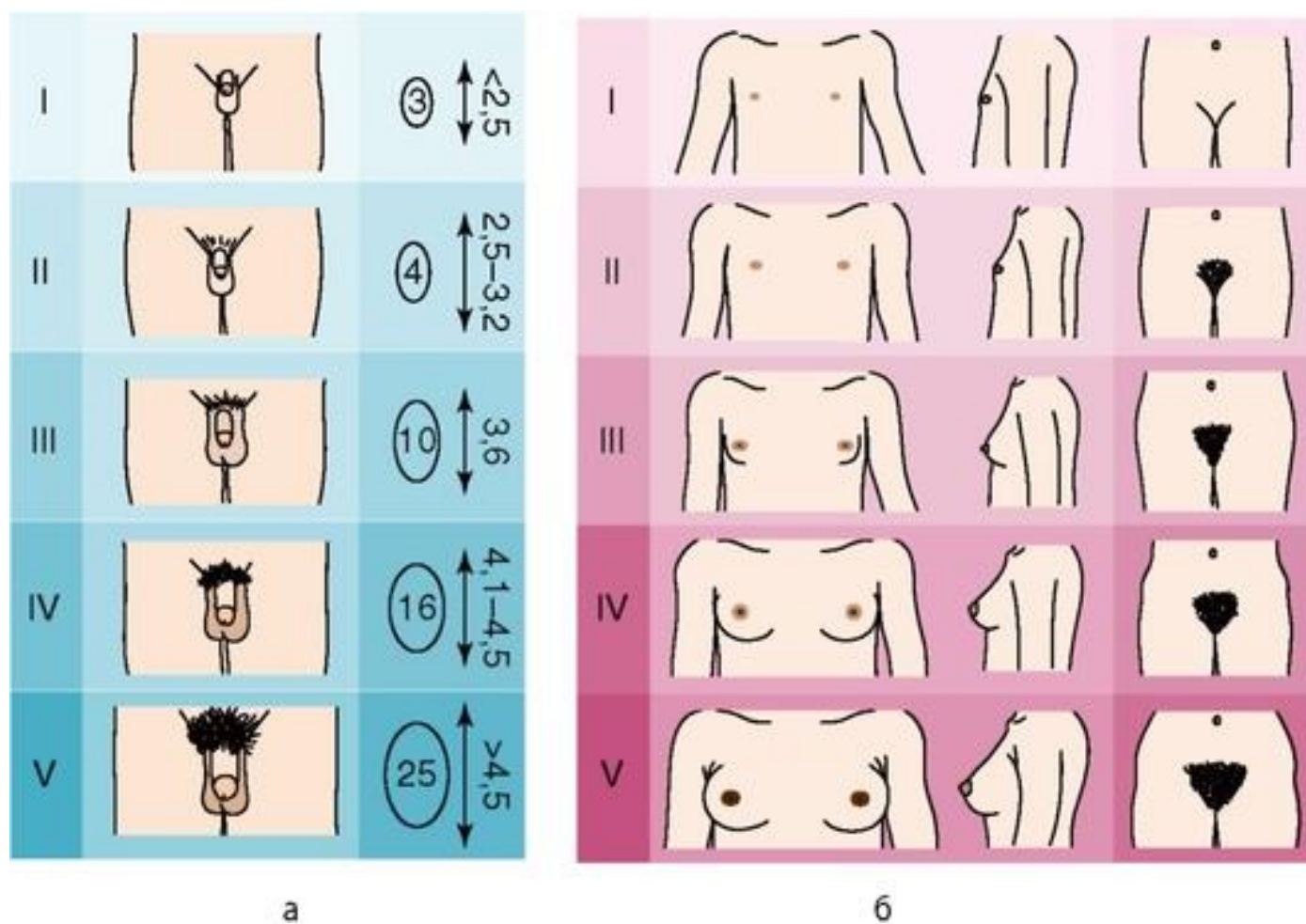


Рис. 10.7. Шкала Таннера: а - для мужчин; б - для женщин

11. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ДЕФИЦИТ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ)

Частота

1:9500 живых новорожденных.

Этиология и патогенез

Мутации в гене *CYP21* приводят к дефициту фермента 21-гидроксилазы, в результате чего развиваются дефицит глюкокортикоидов, дефицит минералокортикоидов и избыток андрогенов.

Клиническая картина

♦ **Дефицит глюкокортикоидов** клинически проявляется гиперпигментацией кожного покрова и гипогликемией.

♦ **Дефицит минералокортикоидов** проявляется сольтеряющим синдромом: срыгивания, рвота фонтаном, потеря веса, обезвоживание, падение АД и нарушения сердечного ритма.

♦ **Избыток андрогенов** у плодов женского пола пренатально вызывает вирилизацию наружных гениталий; в дальнейшем без лечения вирилизация прогрессирует, увеличивается клитор, появляется лобковое оволосение.

- У мальчиков надпочечниковая гиперандрогения проявляется постнатально увеличением размеров полового члена и появлением полового оволосения к 3-5 годам.

- Избыток андрогенов как у мальчиков, так и девочек вызывает ускорение роста и прогрессирование костного возраста, что в конечном итоге приводит к низкорослости.

- Гиперандрогения у девочек приводит к задержке полового развития, гирсутизму, нарушению менструального цикла и бесплодию.

Диагностика

♦ Классические формы заболевания выявляют по результатам неонатального скрининга. Гормональный маркер - повышение 17-ОН-прогестерона (17-ОНП). В крови определяют повышенные уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), тестостерона, андростендиона. При сольтеряющей форме заболевания выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию и повышенный уровень ренина.

♦ При молекулярно-генетическом исследовании выявляют мутации в гене *CYP21*.

Лечение

Глюкокортикоидные и минералокортикоидные препараты.

Осложнения

- ◆ При отсутствии своевременной диагностики новорожденные погибают от сольтеряющего криза, возникают ошибки в определении половой принадлежности у девочек при рождении.
- ◆ При неадекватной терапии отмечают низкий конечный рост и бесплодие.

Профилактика

- ◆ Обязательное проведение неонатального скрининга.
- ◆ Возможно проведение пренатальной и предимплантационной диагностики.



Рис. 11.1. Наружные половые органы у девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников: 3-я степень вирилизации по Прадеру



Рис. 11.2. Наружные половые органы у девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников: 5-я степень вирилизации по Прадеру



Рис. 11.3. Мальчик (46XY) 1 года, вес 4 кг: эксикоз и гипотрофия при сольтеряющей форме врожденной дисфункции коры надпочечников



Рис. 11.4. Гиперпигментация у мальчика 1 мес с врожденной дисфункцией коры надпочечников, не получающего терапию



Рис. 11.5. Низкорослость при поздно диагностированной вирильной форме врожденной дисфункции коры надпочечников у мальчика 16 лет (рост - 157 см, SDS - -2,16)

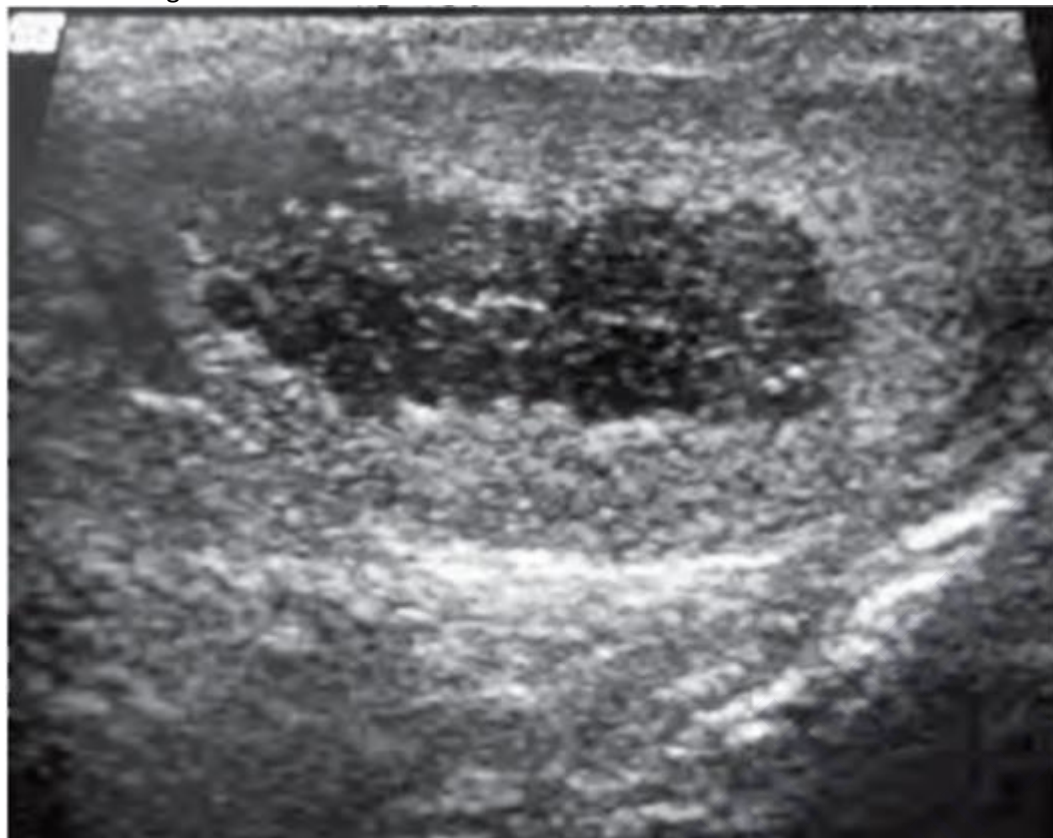


Рис. 11.6. УЗ-картина TART (Testicular Adrenal Rest Tumours) у мальчика с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников

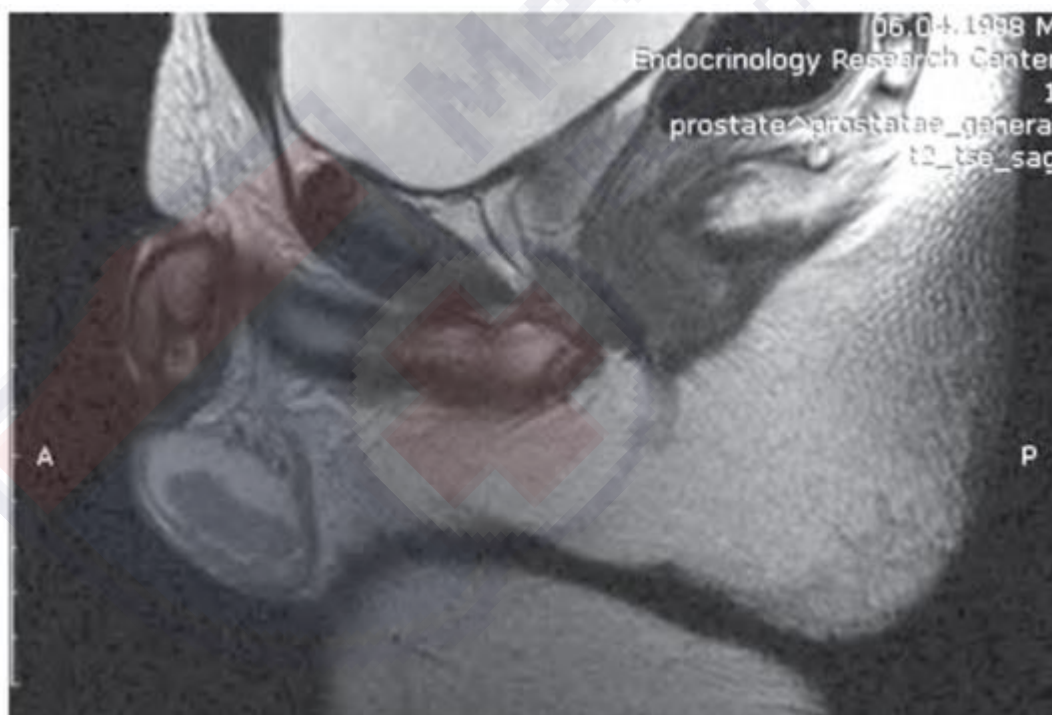


Рис. 11.7. МРТ-картина TART у мальчика с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников

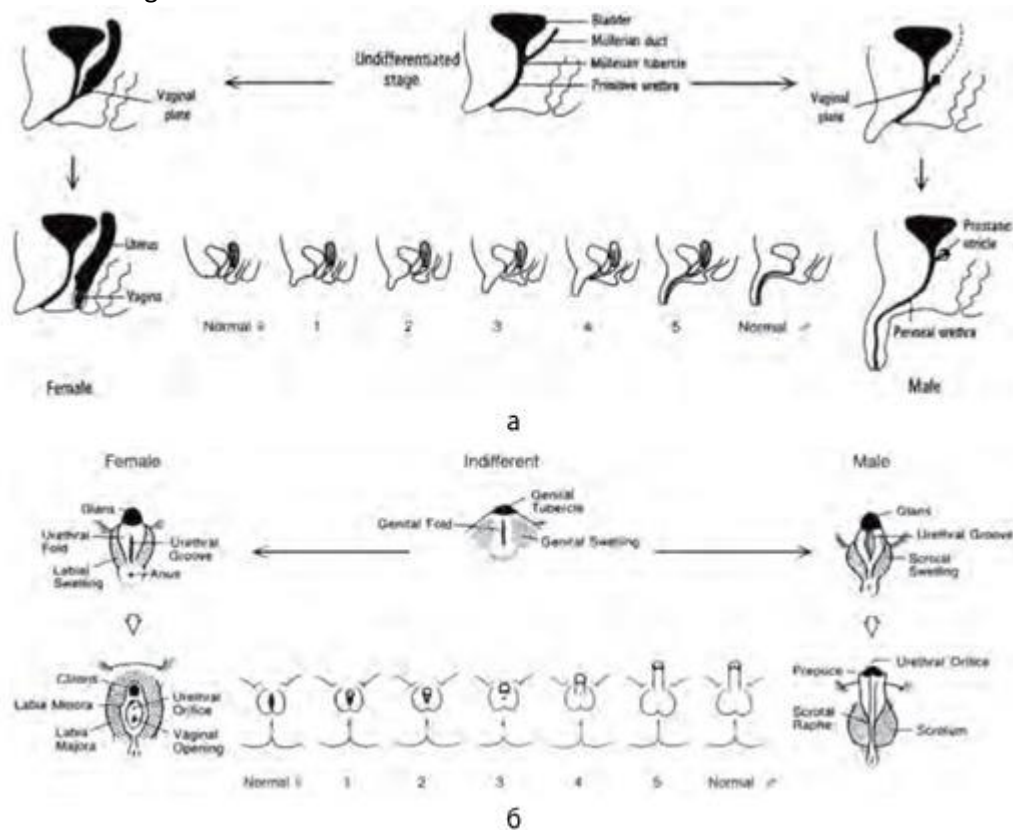


Рис. 11.8. Степень вирилизации гениталий по Прадеру: а - вид в срезе сбоку; б - вид в срезе спереди

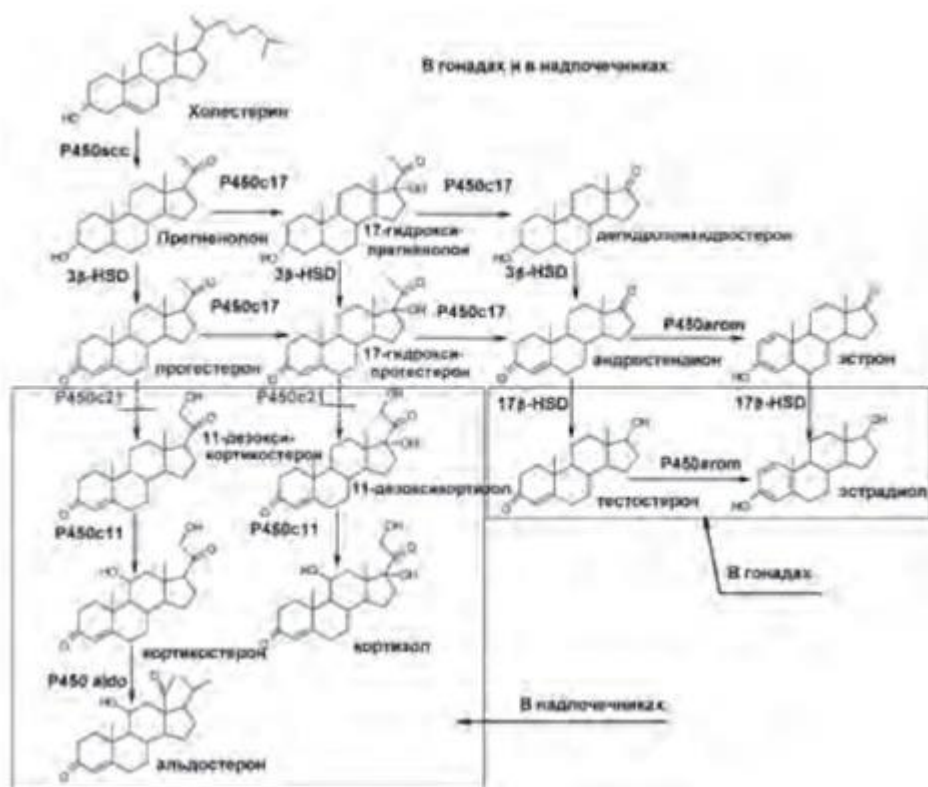


Рис. 11.9. Схема стероидогенеза

12. ГИПОГОНАДИЗМ

Частота

- ◆ Врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма: синдром Шерешевского-Тернера - 1:3000 новорожденных девочек, синдром Клайнфельтера - 1:500 новорожденных мальчиков.
- ◆ Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма: 1:10 000 (изолированный или в составе гипопитуитаризма).

Этиология и патогенез

Зависят от формы гипогонадизма.

- ◆ Основная причина **врожденных форм** гипергонадотропного гипогонадизма - хромосомные аномалии:

- моносомия или аномалия X-хромосомы у девочек (синдром Шерешевского-Тернера);
- увеличение количества X-хромосом у мальчиков (синдром Клайнфельтера).

- ◆ Причины **приобретенного гипергонадотропного гипогонадизма** - травмы, операции, аутоиммунные заболевания, перекрут яичек, химиотерапия, облучение и др.

- ◆ Врожденный вариант гипогонадотропного гипогонадизма - синдром Кальмана с аносмией или без, обусловленный мутациями в генах, участвующих в закладке и миграции нейронов, секретирующих ГРГ (известно более 8 генов). Опухоли хиазмально-селлярной области, краниальное облучение могут приводить к развитию гипогонадотропного гипогонадизма.

- ◆ Ряд наследственных синдромов включает гипогонадотропный гипогонадизм (синдромы Прадера-Вилли, Лоуренса-Муна-БардеБидля, мозжечковая атаксия Фридрейха и др.).

Клиническая картина

- ◆ Отсутствие роста молочных желез у девочек в 13,5 лет и отсутствие увеличения объема яичек у мальчиков в 14 лет - признаки задержки полового развития. В 80% случаев это обусловлено конституциональной задержкой пубертата. Как правило, конституциональная задержка пубертата наследственная и сопровождается задержкой роста и костного возраста.
- ◆ При достижении пубертатного костного возраста у детей с гипогонадизмом начинают формироваться евнухоидные пропорции тела (высокий рост,

диспропорции за счет увеличения нижнего сегмента), у мальчиков возможны геноидный тип ожирения, гинекомастия.

◆ При врожденных формах гипогонадизма у мальчиков часто бывает крипторхизм.

Диагностика

◆ Антропометрия с определением пропорций тела.

◆ Рентгенография кистей: определение костного возраста.

◆ Определение уровней гормонов крови: гонадотропины, периферические стероиды, пролактин.

◆ Проба с ГРГ: отсутствие стимуляции гонадотропинов (выброс менее 10 Ед/л).

◆ Кариотипирование при гипергонадотропном гипогонадизме.

◆ МРТ головного мозга при гипогонадотропном гипогонадизме

Лечение

◆ Заместительная терапия половыми стероидами (андрогены у мальчиков, эстрогены, затем комбинированные препараты у девочек).

◆ При гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков возможна терапия препаратами ХГЧ и рекомбинантными ЛГ и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) с целью увеличения объема гонад и возможной стимуляции сперматогенеза.

Осложнения

◆ Бесплодие.

◆ При отсутствии своевременной терапии у пациентов развиваются диспропорции тела, формируется остеопороз.

◆ Отсутствие своевременной терапии приводит к тяжелым психологическим проблемам у подростков.



Рис. 12.1. Пациент 17 лет с синдромом Клайнфельтера (47XXY): SDS роста +2,19, костный возраст соответствует 15 годам



Рис. 12.2. Пациент 16 лет с синдромом Кальмана: костный возраст соответствует 13 годам



Рис. 12.3. Пациентка 13 лет с синдромом Шерешевского-Тернера (45XO): SDS роста - -3,8

13. СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Синдром Клайнфельтера - одно из наиболее частых хромосомных заболеваний, приводящее к развитию первичного гипогонадизма.

Частота

1:500-1000 новорожденных мальчиков.

Этиология и патогенез

♦ Нарушения в период мейоза половых клеток приводят к появлению дополнительной X-хромосомы (в различном сочетании) у лиц мужского пола, что обуславливает появление аномалий развития.

♦ Основное проявление синдрома Клайнфельтера - гиалиноз семявыносящих протоков, и, как следствие, развитие инфертильности и гипогонадизма.

Клиническая картина

♦ Классические проявления синдрома Клайнфельтера - евнухоидные пропорции тела, недоразвитие наружных половых органов, гипоплазия яичек, отсутствие развития вторичных половых признаков, азооспермия, гинекомастия в период пубертата, нарушения психосоциальной адаптации.

♦ Спектр клинических проявлений значительно варьирует:

- часто у мальчиков в период пубертата длительно отсутствует гипогонадизм, несмотря на значительное уменьшение объема яичек;

- нередко отмечают отставание умственного развития, патологию сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, органа зрения, почек, легких.

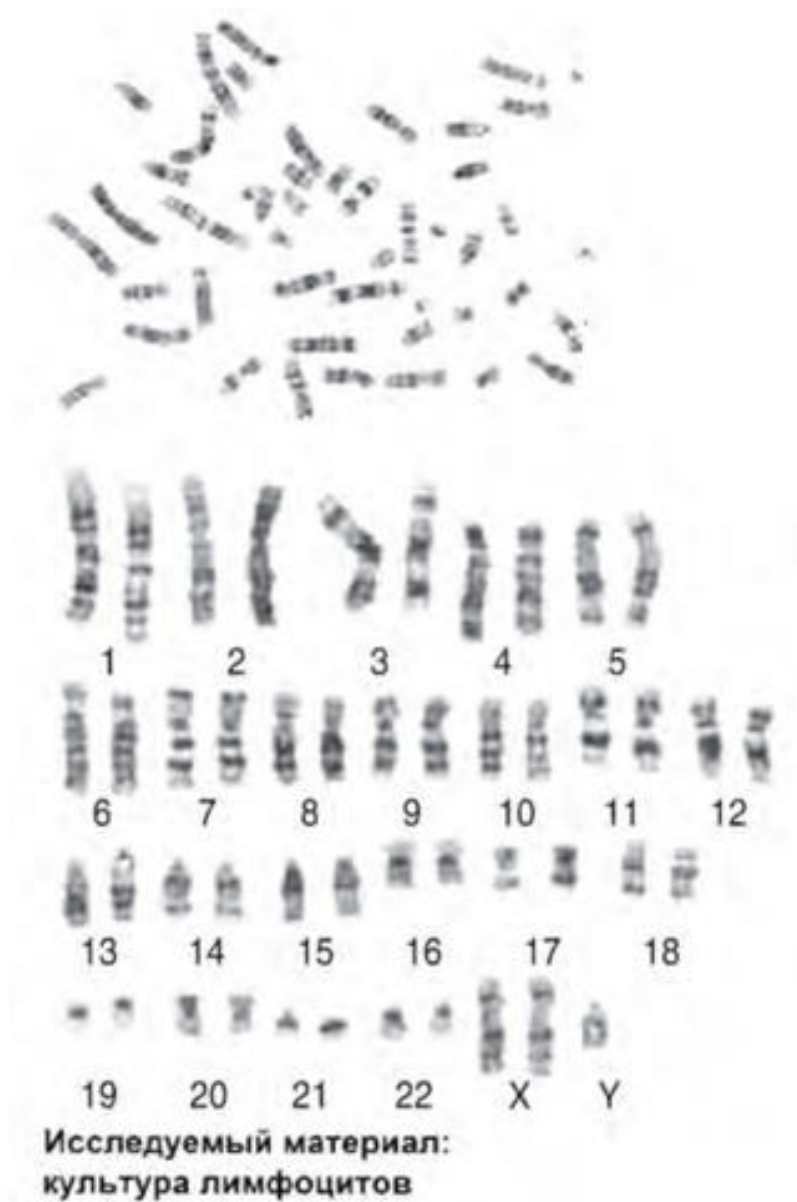
Диагностика

♦ Классический вариант кариотипа - 47XXY, однако нередки варианты различного сочетания дополнительной X-хромосомы (48XXXY, 49XXXXY).

♦ Содержание в крови ФСГ и ЛГ повышено.

Лечение

Заместительная гормональная терапия половыми стероидами при развитии гипогонадизма.



Кариотип:
47,XXY

Заключение:
патологический мужской кариотип, дисомия по хромосоме X (с-м Клайнфельтера)

Рис. 13.1. Синдром Клайнфельтера: патологический мужской кариотип 47XXY, дисомия по хромосоме X (исследуемый материал - культура лимфоцитов)



Рис. 13.2. Пациент с синдромом Клайнфельтера

14. СИНДРОМ КАЛЬМАНА

Врожденный синдром (вариант гипогонадотропного гипогонадизма), характеризующийся недостаточной продукцией гонадотропинов и, как следствие, развитием вторичного гипогонадизма в сочетании с гипосмией или аносмией (снижением или отсутствием обоняния).

Частота

Врожденный вторичный гипогонадизм - 1:10 000, среди этой группы синдром Кальмана (вторичный гипогонадизм в сочетании с аносмией) - примерно 1:86 000, однако точная статистика затруднена в связи со сложностью идентификации данного синдрома среди пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Этиология и патогенез

- ◆ Генетически детерминированный врожденный дефект развития гипоталамуса приводит к нарушению секреции гонадолиберина, что обуславливает развитие вторичного гипогонадизма.
- ◆ Дефект формирования обонятельных нервов вызывает аносмию или гипосмию.
- ◆ К настоящему времени известны несколько генов, приводящих к развитию классического синдрома Кальмана. В зависимости от молекулярного дефекта синдром Кальмана может наследоваться по аутосомно-доминантному или X-сцепленному типу:
 - мутации в гене *KAL-1* приводят к развитию X-сцепленной формы синдрома;
 - мутации в генах *FGFR1*, *CHD7*, *FGF8* приводят к развитию аутосомно-доминантной формы синдрома.

Клиническая картина

- ◆ Евнухоидные пропорции тела, недоразвитие наружных половых органов, гипоплазия яичек у мальчиков, отсутствие развития вторичных половых признаков.
- ◆ При некоторых вариантах отмечают соматические дефекты развития (телекант, уплощенная широкая переносица, заячья губа, расщелина нёба, синдактилия, дальтонизм, глухота), снижение или отсутствие обоняния, семейный характер заболевания.

Диагностика

- ◆ Семейный анамнез.
- ◆ Кариотип 46XY.

♦ Уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона в крови снижены.

Лечение

♦ При решении вопроса фертильности показаны лечение аналогами ЛГРГ (возможна помповая терапия), длительное ведение сочетанными препаратами, аналогами ЛГ и ФСГ.

♦ При отсутствии необходимости деторождения пациенты длительно получают заместительную терапию андрогенами.



Рис. 14.1. Мальчик 17 лет, поздняя диагностика синдрома Кальмана: недоразвитие вторичных половых признаков



Рис. 14.2. Синдром Кальмана, типичные изменения лица: телекант, уплощенная переносица, сглаженный фильтр, утончение верхней губы

15. ГИНЕКОМАСТИЯ

Частота

Зависит от возрастной группы: гинекомастию имеют до 50% новорожденных мальчиков и до 30% пубертатных мальчиков.

Этиология и патогенез

- ♦ **Неонатальная гинекомастия** связана с высоким уровнем материнских и плацентарных эстрогенов.
- ♦ **Пубертатная гинекомастия** связана с дисбалансом эстрогенов и андрогенов в процессе полового созревания.
- ♦ Гинекомастию встречают при различных вариантах гипогонадизма (синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана и др.).
- ♦ Наследственный вариант гинекомастии обусловлен синдромом избытка ароматазы.
- ♦ Синдром частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна).
- ♦ Гинекомастией могут проявляться опухоли надпочечников и тестикул, ХГЧ-секретирующие опухоли.
- ♦ Гинекомастию вызывает прием антиандрогенных и эстрогенсодержащих лекарственных средств.

Клиническая картина

- ♦ Критерий истинной гинекомастии у ребенка - наличие железистой ткани более 0,5 см.
- ♦ Неонатальная и пубертатная гинекомастия может быть одно- и двусторонней, носит обратимый характер.

Диагностика

- ♦ В период пубертата необходимо оценить соответствие гинекомастии стадии полового развития (как правило, соответствует 3-4-й стадии по Таннеру), показано динамическое наблюдение.
- ♦ Гормональное обследование: уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, ХГЧ.
- ♦ Рентгенография кистей (костный возраст).
- ♦ Поиск объемных образований: УЗИ, МРТ, КТ надпочечников, яичек, ЦНС.
- ♦ При повышенном уровне ФСГ - кариотипирование.

Лечение

- ♦ Не требуется в неонатальный период и в большинстве случаев пубертатной гинекомастии. В некоторых случаях персистирующей пубертатной гинекомастии применяют блокаторы ароматазы.
- ♦ Заместительная терапия андрогенами при гипогонадизме приводит к регрессу гинекомастии.
- ♦ Хирургическое лечение (мастэктомия) проводят по косметическим показаниям.

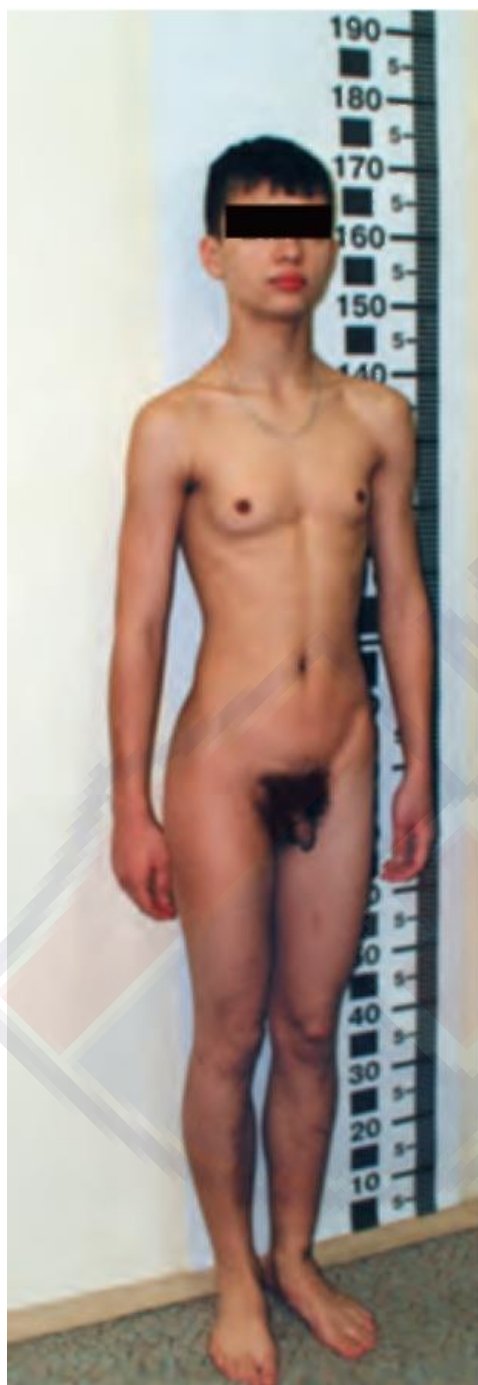


Рис. 15.1. Истинная гинекомастия при синдроме XX-мужчины



Рис. 15.2. Односторонняя гинекомастия у мальчика 12 лет



Рис. 15.3. Гинекомастия у мальчика с синдромом частичной резистентности к андрогенам. Состояние после фаллопластики

16. СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕНАМ

Синонимы:

- ♦ синдром тестикулярной феминизации;
- ♦ синдром Морриса (полная форма синдрома резистентности к андрогенам);
- ♦ синдром Рейфенштейна (неполная форма синдрома резистентности к андрогенам).

Частота

1:20 400-1:99 000 новорожденных мальчиков. В России частота данного заболевания неизвестна.

Этиология и патогенез

Синдром резистентности к андрогенам имеет X-сцепленный рецессивный характер наследования, представляет собой полную или частичную нечувствительность тканей к мужским половым гормонам вследствие дефекта гена AR.

Клиническая картина

♦ Полная форма:

- правильное женское строение наружных гениталий, в некоторых случаях - недоразвитие клитора, больших и малых половых губ, слепо заканчивающееся влагалище и отсутствие матки;
- в период полового созревания - формирование феминной фигуры, развитие молочных желез (вплоть до макромастии);
- лобковое оволосение отсутствует или минимально развито.

♦ Неполная форма:

- наружные половые органы могут иметь любую степень вирилизации - от клиторомегалии до практически правильно сформированных мужских гениталий;
- степень формирования производных Вольфовых протоков зависит от степени чувствительности к андрогенам;
- в период полового созревания развивается гинекомастия, выраженность которой не зависит от степени маскулинизации;
- снижение полового влечения у взрослых пациентов, олигоили азооспермия в спермограмме.

Диагностика

♦ Кариотип: 46XY.

♦ **Полная форма.** В раннем детском возрасте диагноз устанавливают после выявления у девочки яичек в содержимом паховых грыж, которые чаще бывают двусторонними. Среди пациентов с паховой грыжей и женским фенотипом распространенность андрогенной нечувствительности составляет 1-2%. У большей части пациентов диагноз ставят в пубертатный период при обращении по поводу первичной аменореи.

♦ **Неполную форму** клинически диагностируют при появлении гинекомастии в подростковом возрасте.

♦ В период полового созревания отмечают повышенную концентрацию ЛГ в сыворотке крови, уровень ФСГ нормальный или слегка повышенный, концентрация тестостерона повышена, уровень эстрогенов соответствует верхней мужской норме или несколько повышен.

♦ При молекулярно-генетическом исследовании выявляют мутации в гене *AR*.

Лечение

♦ **При адаптации в женском поле:**

- хирургическое лечение при **полной форме** синдрома резистентности к андрогенам включает гонадэктомию;

- при **неполной форме** добавляют этап феминизирующей пластики и проведение интроитопластики в подростковом возрасте.

♦ В 10-11 лет начинают заместительную терапию препаратами эстрогенов (этинилэстрадиол) - пероральными или трансдермальными формами. Для удлинения влагалища используют бескровный кольпопоз, что позволяет большинству пациенток избежать вагинопластических операций.

♦ Большинство детей с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам воспитаны в **мужском поле** в связи с поздней постановкой диагноза. Хирургическая коррекция включает орхидопексию, исправление хорды и маскулинизирующую пластику для коррекции гипоспадии. Для увеличения размера полового члена используют местное применение тестостероновой или дигидротестостероновой мази.

♦ В период полового созревания у пациентов развивается гинекомастия, которая требует хирургической коррекции.

♦ Взрослым пациентам внутримышечно назначают высокие дозы препаратов тестостерона.

Осложнения

- ♦ Опухоли яичек у пациентов с синдромом резистентности к андрогенам встречаются чаще, чем в здоровой популяции.
- ♦ Риск злокачественных опухолей зародышевых клеток с возрастом увеличивается: приблизительно от 3% в возрасте до 20 лет до 30% к 50 годам, поэтому гонадэктомию рекомендовано проводить до 18 лет.

Профилактика

Проведение пренатальной и предимплантационной диагностики в семьях, где есть пациенты с верифицированным диагнозом.



Рис. 16.1. Пациентка 18 лет с полной формой синдрома резистентности к андрогенам



а



б

Рис. 16.2. Пациент 16 лет с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам, увеличение грудных желез (а). Внешний вид гениталий пациента с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам, состояние после маскулинизирующей пластики, уретропластики, микропенис (б)

17. ДЕФИЦИТ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ

Частота

Не известна. Дефицит 5-альфа-редуктазы II типа (5-APII) - самая частая причина нарушения формирования пола 46XY в Папуа - Новой Гвинее.

Этиология и патогенез

Дефицит 5-APII - редкая наследственная аутосомно-рецессивная форма нарушения формирования пола 46XY (мужской псевдогермафродитизм), обусловленная дефектом периферической конверсии тестостерона в дигидротестостерон, - более активный андроген, обладающий большим сродством к андрогеновому рецептору и играющий основную роль в формировании наружных гениталий у плода мужского пола.

Клиническая картина

- ◆ Пациенты с дефицитом 5-APII могут иметь различный фенотип, варьирующий от микропениса до пеноскоротальной формы гипоспадии. Как правило, половой член недоразвит, внешне напоминает нормальный или увеличенный клитор, присутствует урогенитальный синус с отдельными влагалищным и уретральным отверстиями и сращением больших половых губ.
- ◆ Внутренние половые органы имеют мужское строение: развитые тестикулы, которые могут находиться в половых губах, паховых каналах или брюшной полости. Также имеются развитые семявыносящие протоки, располагающиеся чаще всего в дне слепо заканчивающегося влагалищного отростка, семенные пузырьки и придаток семенника.
- ◆ Поскольку синтез антимюллерова гормона не нарушен, у этих пациентов никогда не наблюдают мюллеровых производных (матки, фаллопиевых труб, верхней трети влагалища).
- ◆ В период полового созревания отмечают прогрессирующую маскулинизацию с увеличением мышечной массы, развитием мужского хабитуса, увеличением размера полового члена.
- ◆ Выраженная маскулинизация пациентов обусловлена нарастающим уровнем тестостерона и его конверсией в дигидротестостерон за счет активности 5-API.
- ◆ В редких случаях у пациентов сохранен сперматогенез, хотя чаще всего наблюдают олиго- и азооспермию.

Диагностика

♦ У взрослых пациентов отмечают нормальные уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, уровень дигидротестостерона снижен. Диагностический критерий данного заболевания у взрослых - соотношение тестостерон/дигидротестостерон в крови, которое в норме не превышает 25, тогда как при дефиците 5-AR11 - обычно выше 60. У пациентов допубертатного возраста данное соотношение малоинформативно, рекомендовано исключать данный диагноз при соотношении тестостерон/дигидротестостерон более 10. Другой критерий, используемый для диагностики дефицита 5-AR11, - соотношение 5(3- и 5α-стероидов мочи, определенных с помощью хроматографии.

♦ Пациентам с подозрением на дефицит 5-AR11 для верификации диагноза проводят анализ гена *SRD5A2*.

Лечение

♦ Проведение пробного лечения 2% дигидротестостероновой мазью не менее чем в течение 1 мес с последующей оценкой нарастания маскулинизации. В случае хорошо развитых кавернозных тел при данном заболевании преимущество имеет **выбор мужского пола**. Проводят маскулинизирующую пластику. В период полового созревания пациент в ряде случаев может обходиться без дополнительного лечения; при необходимости для увеличения размеров наружных гениталий также можно использовать мазь дигидротестостерона.

♦ При недоразвитии кавернозных тел полового члена, отсутствии ответа на пробное лечение дигидротестостероновой мазью гениталии по строению напоминают женские, имеется широкий уrogenитальный синус. В этом случае предпочтение отдают адаптации ребенка **в женском поле**. Необходимо как можно раньше провести феминизирующую пластику и гонадэктомию для предотвращения вирилизации в пубертате. В подростковом возрасте начинают заместительную терапию эстрогенами. После начала терапии эстрогенами проводят хирургическую интроитопластику с последующим бескровным кольпопоззом.

Осложнения

Неудовлетворенность своим гендерным статусом при адаптации в женском паспортном поле.

Профилактика

Проведение пренатальной и предимплантационной диагностики в семьях, где есть пациенты с верифицированным диагнозом.



а



б

Рис. 17.1. Пациент 6 лет с верифицированным диагнозом дефицита 5-альфа-редуктазы II типа (а-б)



а



б

Рис. 17.2. Гениталии пациента 5 мес с диагнозом дефицита 5-альфа-редуктазы II типа: а - до начала терапии; б - через 1 мес терапии 2% дигидротестостероновой мазью

18. БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Частота

Неизвестна.

Этиология и патогенез

Развитие АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза приводит к избыточной секреции глюкокортикоидов корой надпочечников.

Клиническая картина

- ◆ Ожирение с характерным перераспределением по кушингоидному типу:
 - избыточное отложение в области груди и живота при относительно худых конечностях;
 - матронизм;
 - жировые «подушки» над ключицами и в области VII шейного позвонка.
- ◆ Замедление темпов роста.
- ◆ Трофические изменения кожи.
- ◆ Широкие багровые стрии в области живота, плеч, бедер, подколенных ямок.
- ◆ Нарушения менструального цикла у девочек.
- ◆ Мышечная слабость.
- ◆ Боли в спине вследствие остеопении/остеопороза.
- ◆ Повышение АД.
- ◆ Головные боли, лабильность настроения, расстройства сна, депрессивные состояния.

Кортикотропинома может встречаться в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) I типа.

Диагностика

- ◆ Экскреция свободного кортизола в суточной моче, ночной тест с дексаметазоном (1 мг дексаметазона *per os* в 23.00, затем в 08.00 с определением уровня кортизола в сыворотке). В норме уровень кортизола должен быть ниже порога чувствительности метода.
- ◆ Определение уровней кортизола и АКТГ в суточном ритме.

♦ Проведение большой пробы с дексаметазоном (по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 сут - всего 16 мг дексаметазона; определение кортизола в крови до начала пробы и через 48 ч после начала и/или экскреции суточного кортизола до начала пробы и в течение вторых суток проведения пробы). Пробу считают положительной, если через 48 ч наблюдают снижение уровня кортизола более чем на 50%.

♦ МРТ головного мозга с контрастным усилением.

♦ КТ или МРТ надпочечников.

♦ По показаниям - венозный забор крови из нижних каменистых синусов.

Лечение

♦ Трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия; при неэффективности - повторная операция и/или стереотаксическая лучевая терапия либо радиохирургия.

♦ При невозможности проведения операции/радиотерапии/радиохирургии в качестве временной меры применяют блокаторы выработки кортизола.

Осложнения

♦ СТГ-недостаточность.

♦ Вторичный гипотиреоз.

♦ Вторичный гипокортицизм (редко).

♦ Несахарный диабет (редко).

Профилактика

Не разработана.



Рис. 18.1. Пациент Н.П. 10 мес с АКТГ-эктопированным синдромом (копчик): матронизм, кушингоидное перераспределение подкожной жировой клетчатки, тяжелое общее состояние (наблюдение О.А. Малиевского)



Рис. 18.2. Пациент К.А. 12 лет с АКТГ-эктопированным синдромом (опухоль тимуса): матронизм, кушингоидное перераспределение подкожной жировой клетчатки, тяжелое общее состояние



а



б

Рис. 18.3. Пациент С.А. 17 лет с болезнью Иценко-Кушинга: матронизм, кушингоидное перераспределение подкожной жировой клетчатки, отставание в росте, множественные глубокие багровые стрии (а-б)



Рис. 18.4. Пациент В.Д. 7 лет с болезнью Иценко-Кушинга: матронизм, кушингоидное перераспределение подкожной жировой клетчатки, отставание в росте, гинекомастия: а - до лечения; б - через 2 года после лечения (протонотерапия)



Рис. 18.5. Пациентка О.К. 12 лет с болезнью Иценко-Кушинга: матронизм, кушингоидное перераспределение подкожной жировой клетчатки: а - до лечения; б - через 1 год после лечения



Рис. 18.6. Пациент Е.Г. 16 лет с болезнью Иценко-Кушинга: матронизм, кушингоидное перераспределение подкожной жировой клетчатки, отставание в росте, багровые стрии

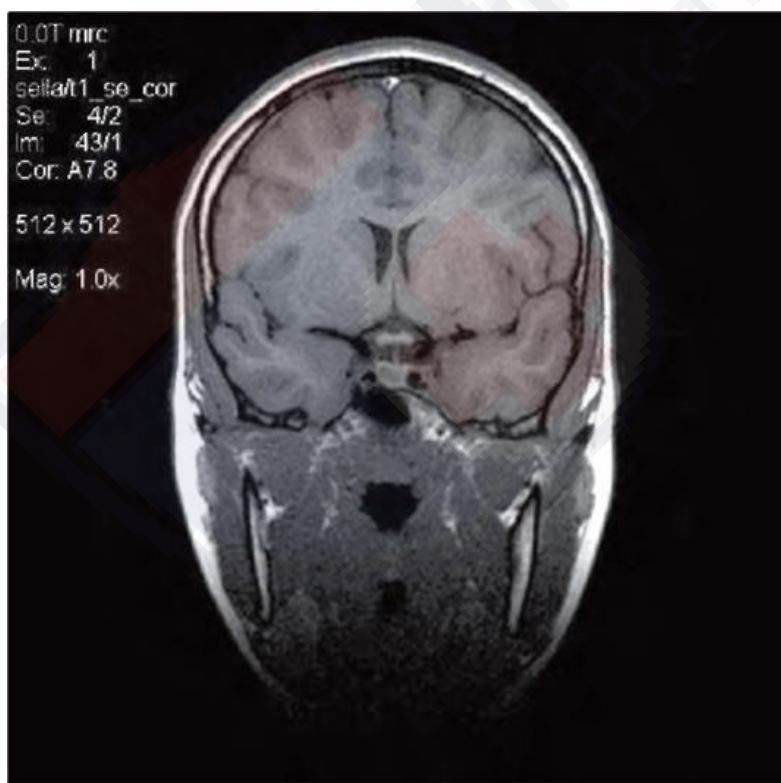


Рис. 18.7. МРТ-картина микроаденомы гипофиза при болезни Иценко-Кушинга

19. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Частота

Частота хирургически подтвержденных случаев феохромоцитомы среди детей с артериальной гипертензией составляет 0,8-1,7%.

Этиология и патогенез

Чаще всего имеет место доброкачественное образование из хромаффинных клеток. В детском возрасте возникновение феохромоцитомы чаще ассоциировано с генетически детерминированными заболеваниями. Наиболее частые из них:

- ♦ синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН IIA типа, МЭН IIB типа);
- ♦ нейрофиброматоз I типа;
- ♦ синдром фон Хиппеля-Линдау.

В настоящее время известно еще около 10 генов, ассоциированных с феохромоцитомой. До 10% случаев возможна малигнизация.

Клиническая картина

- ♦ Классические проявления - пароксизмальная гипертензия, сопровождающаяся головными болями, тахикардия, потливость, тошнота.
- ♦ У детей (до 15% случаев) может выявляться бессимптомная или нормотензивная феохромоцитома.

Диагностика

- ♦ Исследования уровней метанефринов и норметанефринов в суточной моче.
- ♦ КТ, МРТ.
- ♦ Проведение сцинтиграфии с ¹²³метилбензилгуанидином.
- ♦ У детей обязательно исключение компонентов синдрома фон Хиппеля-Линдау, МЭН IIA и IIB типа.

Лечение

Хирургическое удаление объемного образования после предварительной предоперационной подготовки α- и (-адреноблокаторами).

Осложнения

- ♦ При отсутствии лечения - летальный исход вследствие гипертензивного криза, инсульта.

♦ При неадекватной предоперационной подготовке - артериальная гипотензия, неуправляемые гемодинамические нарушения.

Прогноз

♦ При своевременной диагностике и лечении изолированной феохромоцитомы - благоприятный.

♦ При наличии феохромоцитомы в составе синдромальной патологии требуются пожизненное наблюдение и своевременное лечение компонентов других синдромов.

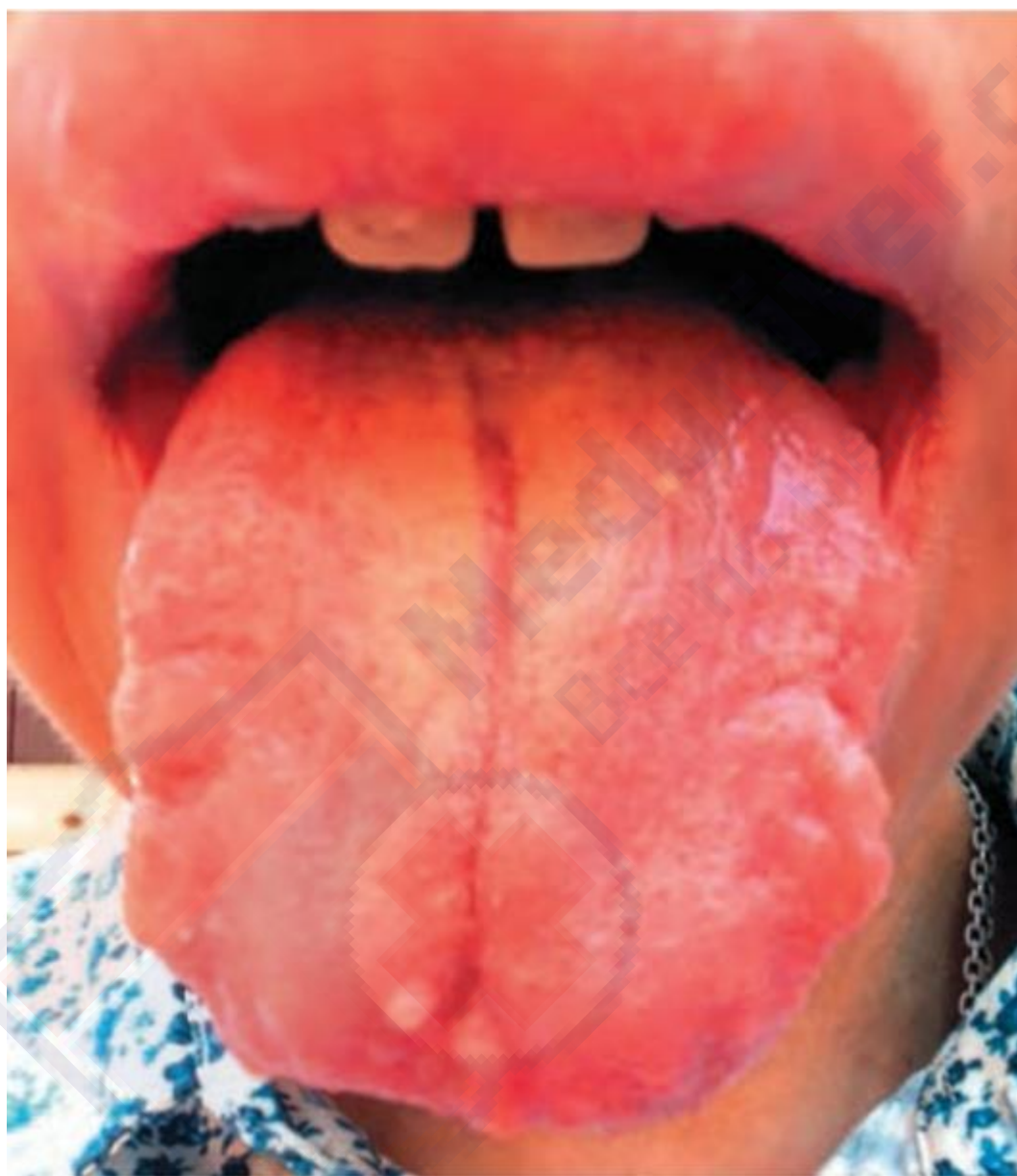


Рис. 19.1. Фибромы языка при множественной эндокринной неоплазии IIВ типа



Рис. 19.2. Девочка 11 лет с нейрофиброматозом I типа: множественные пигментные пятна цвета кофе с молоком, феохромоцитома, преждевременное половое развитие (в анамнезе), фурункулез

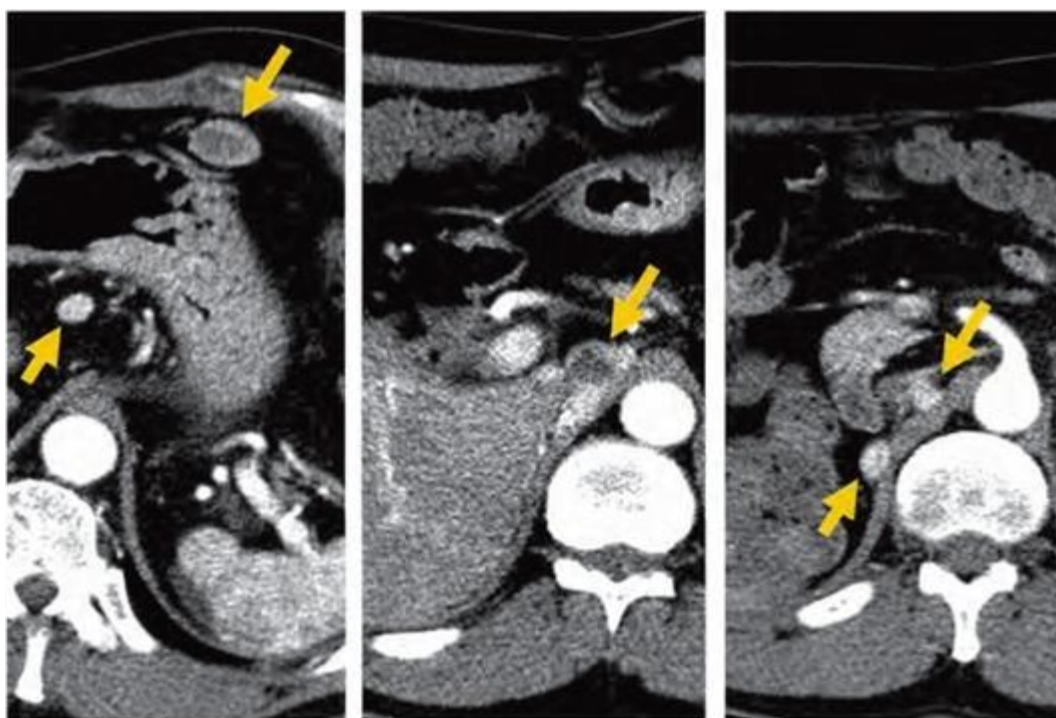


Рис. 19.3. Параганглиомы при синдроме фон Хиппеля-Линдау (МРТ)

20. ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) - собирательный диагноз, характеризующийся избыточной секрецией альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников, относительно независим от ренин-ангиотензиновой системы и уровня калия в крови.

Частота

ПГА - редкое состояние у детей, в настоящее время нет четких данных о частоте его распространенности.

Этиология и патогенез

Альдостерон-продуцирующая аденома (до 30-50% среди всех случаев ПГА) обусловлена соматическими мутациями в генах, участвующих в регуляции продукции альдостерона. Намного реже (примерно у 10% пациентов с ПГА) обнаруживают генетически детерминированные формы ПГА, наиболее часто - глюкокортикоидзависимую форму ПГА.

Различают следующие **формы ПГА**.

♦ Одностороннее поражение надпочечников.

- Альдостеронпродуцирующая аденома коры надпочечников - альдостерома (синдром Конна).

- Односторонняя гиперплазия надпочечников.

♦ Двусторонняя гиперплазия коры надпочечников.

- Семейная форма тип I - глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм.

- Семейная форма тип II - глюкокортикоиднеподавляемый гиперальдостеронизм.

- Семейная форма тип III.

Клиническая картина

Обусловлена повышенным АД:

- ♦ головные боли;
- ♦ быстрая утомляемость;
- ♦ носовые кровотечения;
- ♦ непереносимость физических нагрузок;
- ♦ ухудшение зрения.

Диагностика

♦ При подозрении на ПГА (стойкая артериальная гипертензия, отягощенная наследственностью по артериальной гипертензии) показано исследование альдостерон-ренинового соотношения (АРС) (табл. 20.1).

♦ При положительном АРС рекомендовано проведение одного из четырех диагностических тестов:

- тест с пероральной натриевой нагрузкой;
- тест с физиологическим раствором;
- подавляющий тест с флудрокортизоном (кортинефф*);
- тест с каптоприлом.

♦ Обязательно проведение КТ области надпочечников.

- Всем детям с подтвержденным ПГА, отягощенным семейным анамнезом и отсутствием аденомы надпочечника, при КТ показано генетическое исследование гена *CYP11B2* для исключения глюкокортикоид-зависимой формы ПГА.

- При отсутствии данных за аденому при КТ и исключении глюкокортикоид-зависимой формы ПГА показано проведение сравнительного селективного венозного забора из надпочечниковых вен.

Лечение

♦ При выявлении одностороннего ПГА (альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника и односторонняя надпочечниковая гиперплазия) оптимально хирургическое лечение.

♦ При двусторонней гиперплазии рекомендовано назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

♦ Для пациентов с глюкокортикоидзависимой формой ПГА оптимально назначение глюкокортикоидов в минимальных дозах, поддерживающих уровни АД и калия на нормальных значениях.

Прогноз

♦ При односторонней ПГА после проведенного хирургического лечения прогноз благоприятный.

♦ При двусторонних формах, несмотря на проводимую гипотензивную терапию, нередко возникают вторичные сердечно-сосудистые и почечные осложнения.

Таблица 20.1. Диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения в отношении первичного гиперальдостеронизма в зависимости от методики

определения альдостерона, активности ренина плазмы, прямой концентрации ренина и единиц измерения (СИ или традиционные)

Методика определения альдостерона	АРП, нг/мл/ч	АРП, пмоль/л/мин	ПКР", мЕд/л	ПКР", нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30""	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750""	60	91	144
	1000	80	122	192

Примечания.

АРП - активность ренина плазмы; ПКР - прямая концентрация ренина. "Определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/ч) в ПКР (мЕд/л), составляющего 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР конверсионный коэффициент составляет 12.

""Наиболее распространенные диагностические значения АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830 при измерении альдостерона в СИ) и 750 при измерении АРП в традиционных единицах, а альдостерона - в СИ.

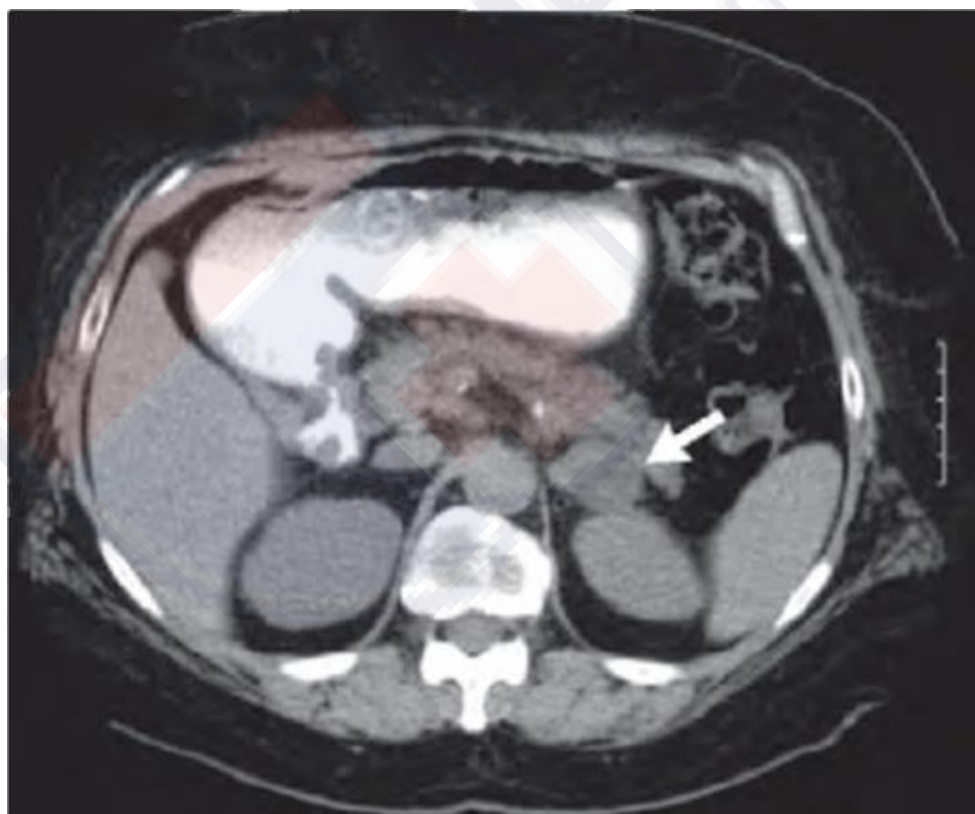


Рис. 20.1. Альдостеронпродуцирующая опухоль надпочечника (КТ)

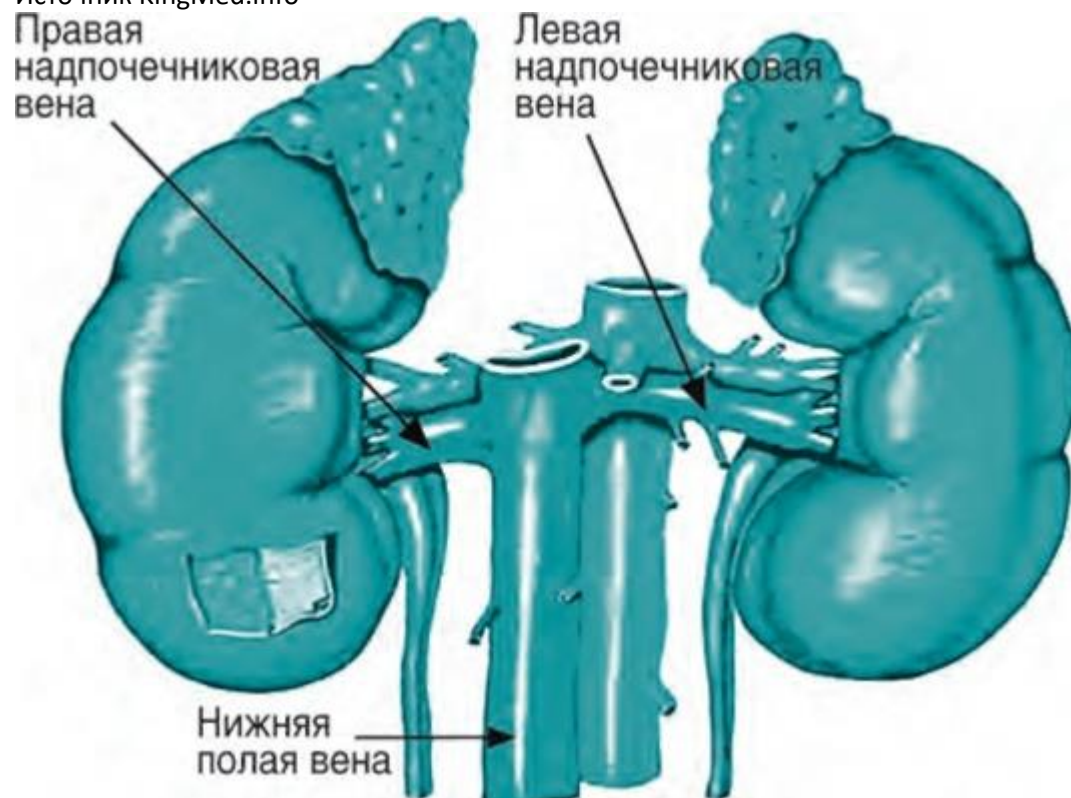


Рис. 20.2. Схематичное изображение селективного забора крови из надпочечниковых вен.

21. ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Врожденный гиперинсулинизм - группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперсекрецией инсулина (-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий).

Частота

1:30 000-1:50 000 живых новорожденных.

Классификация

♦ В зависимости от течения.

- Транзиторные.
- Персистирующие.

♦ В зависимости от причины возникновения.

- Дефекты генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: мутации генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *INSR*, *HNF4A*, *SLC16A1*.
- Синдромальные формы:
 - синдром Беквита-Видемана;
 - синдром Ашера;
 - синдром Сотоса;
 - синдром Кабуки;
 - врожденные дефекты гликозилирования.
- Осложнения внутриутробного и перинатального периодов: асфиксия при рождении, диабетическая фетопатия, ЗВУР, внутриутробный сепсис.

♦ В зависимости от морфологической формы.

- Диффузная.
- Фокальная.

Клиническая картина

- ♦ Персистирующие или рецидивирующие гипогликемии с первых дней/недель/лет жизни, проявляющиеся судорогами, гиподинамией, повышенным аппетитом, мышечной гипотонией (у новорожденных).
- ♦ Высокая потребность в дотации глюкозы (более 8 мг/кг/мин).

- ♦ Макросомия при рождении (более 50% случаев).
- ♦ Прогрессирующий набор избыточной массы тела.
- ♦ Наличие характерных стигм дисэмбриогенеза (при синдромальных формах).

Диагностика

♦ **Лабораторная диагностика.** На фоне индуцированной (проба с голоданием) или спонтанной гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л):

- уровень инсулина в крови более 2 мкЕд/мл;
- нормальный или повышенный уровень С-пептида;
- отсутствие кетоновых тел в крови.

♦ Молекулярно-генетическое обследование позволяет подтвердить диагноз и определить морфологическую форму заболевания.

♦ Для топической диагностики фокальной формы необходимо проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸Ф-ДОПА.

Дифференциальную диагностику проводят с:

- ♦ инсулинпродуцирующими опухолями поджелудочной железы (инсулинома): характерны в старшем возрасте (манифестация после 5 лет);
- ♦ ятрогенными гипогликемиями: прием инсулина (характерно наличие высокого уровня инсулина при подавленном уровне С-пептида), прием сахароснижающих препаратов (высокий уровень сульфонилмочевины в моче);
- ♦ дефектами β-окисления жирных кислот: характерно наличие сопутствующей неврологической симптоматики;
- ♦ различными кетотическими гипогликемиями: дефекты гликогенолиза, глюконеогенеза, гипопитуитаризм.

Лечение

♦ **Неотложная терапия:** болюсное/непрерывное внутривенное введение глюкозо-солевых растворов в объеме, необходимом для поддержания стойкой нормогликемии; глюкагон болюсно 100 мкг/кг (максимум 1 мг) подкожно, внутримышечно или в виде внутривенной инфузии (1,5-5 мкг/кг/ч).

♦ **Консервативное лечение:** диазоксид (5-20 мг/кг/сут), аналоги соматостатина (3-30 мкг/кг/сут).

♦ **Хирургическое лечение:** частичная резекция поджелудочной железы (при фокальной форме), субтотальная панкреатэктомия (при фармакорезистентных диффузных формах).

Осложнения

- ♦ При поздней диагностике и неадекватной терапии отмечаются тяжелые неврологические расстройства (грубая задержка развития, формирование автономной эпилепсии, слепота).
- ♦ В случае субтотальной панкреатэктомии - инсулинозависимый СД, экзокринная недостаточность.



б

Рис. 21.1. Пациент в возрасте 2 лет 9 мес с врожденным гиперинсулинизмом и ожирением на фоне плохой компенсации заболевания и переедания, SDS ИМТ - +4,3 (а). Тот же пациент в 4,5 года на фоне компенсации врожденного гиперинсулинизма, SDS ИМТ - 1,2 (б)



д

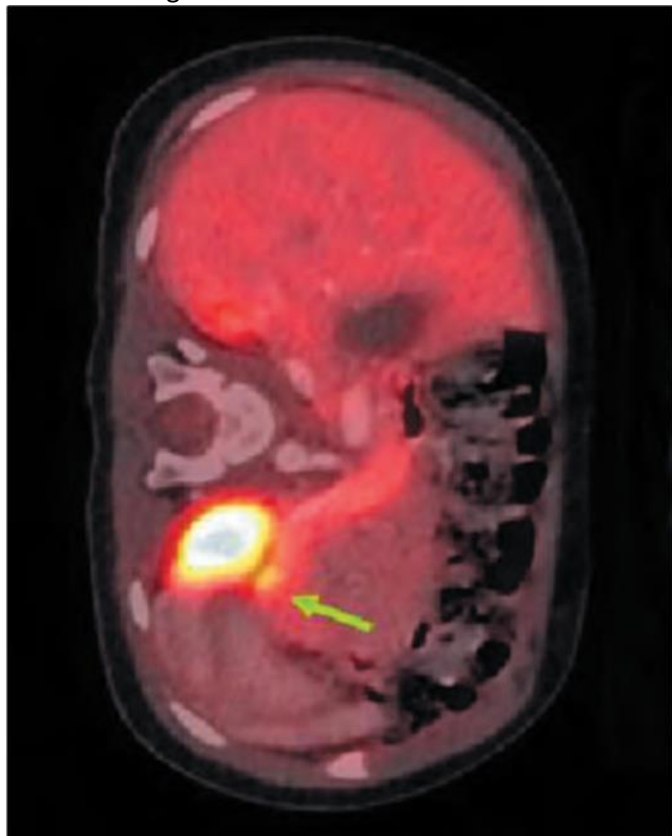


Рис. 21.2. Захват изотопа на ПЭТ с ^{18}F -ДОПА в хвосте поджелудочной железы при фокальной форме врожденного гиперинсулинизма

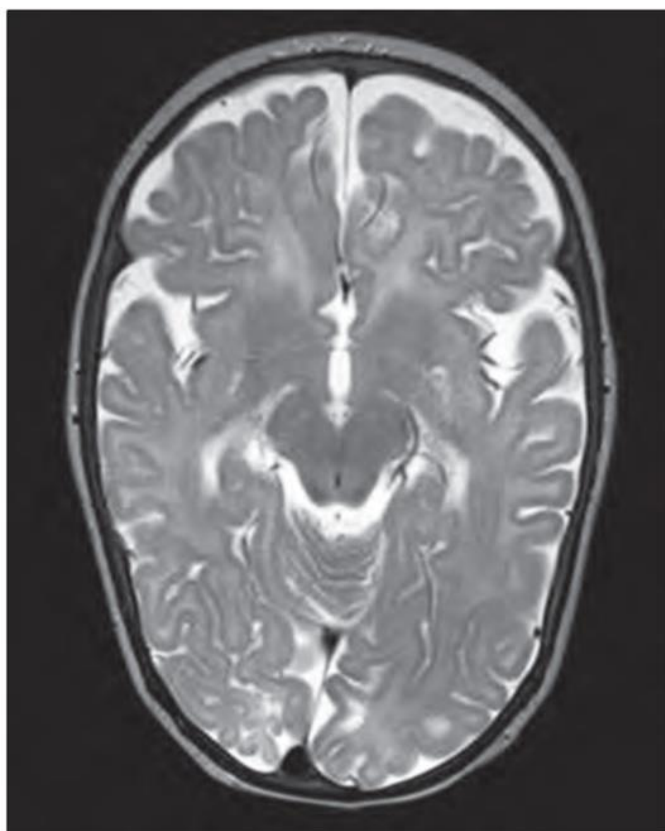


Рис. 21.3. Атрофия коркового и подкоркового слоя затылочной доли справа у пациентки 4 мес с врожденным гиперинсулинизмом (МРТ)

22. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией на фоне повышенной секреции паратгормона.

Частота

Редко у детей.

Этиология

Аденома паращитовидной железы

В большинстве случаев выявляют у детей старше 10 лет. С высокой вероятностью является проявлением наследственных синдромов (МЭН I и II типа, гипопаратиреоз с опухолью нижней челюсти).

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (неонатальный гиперпаратиреоз)

Этиология. Инактивирующие мутации в гене кальций-чувствительного рецептора *CASR*, 3q13.3-q.21 (OMIM#145980).

Наследование. По аутосомно-доминантному типу.

Дифференциально-диагностический признак: низкий уровень кальция в моче, который определяют по формуле:

кальций в моче (утренняя порция)/ (креатинин в моче x креатинин в плазме (моль/л) < 0,01).

- **Тяжелая форма** (или неонатальный гиперпаратиреоз). При гомозиготной мутации в гене заболевание протекает в тяжелой форме и проявляется, как правило, в период новорожденности. Уровень кальция значительно выше, чем при легкой форме семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Уровень паратгормона может быть значительно повышен. Выявляют гиперплазию паращитовидных желез (с помощью сцинтиграфии).

- **Легкая форма** (или семейная гипокальциурическая гиперкальциемия). При гетерозиготной мутации заболевание протекает в мягкой, часто бессимптомной форме. Гиперкальциемия может быть выявлена случайно или при целенаправленном обследовании семей, в которых у одного из родственников установлено это заболевание. Уровень паратгормона в случае гетерозиготной мутации во многих случаях повышен незначительно или находится в пределах нормы. Основным клиническим проявлением может быть мочекаменная болезнь.

Клиническая картина

Клинические проявления обусловлены гиперкальциемией [при гиперкальциемии менее 14 мг/дл (3,0 ммоль/л) жалобы обычно отсутствуют].

- ◆ Тошнота, рвота.
- ◆ Запоры, плохой аппетит, боли в животе, потеря веса.
- ◆ Жажда, полиурия.
- ◆ Слабость, вялость, заторможенность, апатия.
- ◆ Боли в мышцах и суставах.
- ◆ Задержка физического развития.
- ◆ Мочекаменная болезнь.
- ◆ Нефрокальциноз.
- ◆ Остеопороз, хондрокальциноз, деформация скелета.

Диагностика

- ◆ Высокий уровень кальция в сыворотке крови (общего и ионизированного).
- ◆ Низкий уровень фосфора в сыворотке крови.
- ◆ Повышенный уровень паратгормона.
- ◆ УЗИ и сцинтиграфия для диагностики аденомы паращитовидной железы.

Лечение

- ◆ При аденоме паращитовидных желез проводят хирургическое лечение:
 - при наследственных синдромах (МЭН, гиперпаратиреоз с опухолью челюсти) - тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией одной паращитовидной железы под кожу живота или предплечья;
 - при тяжелом неонатальном гиперпаратиреозе - тотальная паратиреоидэктомия.
- ◆ При легкой форме семейной гипокальциурической гиперкальциемии проводят консервативное лечение (при клинически значимой гиперкальциемии). Большинство пациентов (при бессимптомном течении) не нуждаются в лечении.



Рис. 22.1. Пациент 3 лет с тяжелым неонатальным гиперпаратиреозом, дефектом кальций-чувствительного рецептора без лечения (уровень общего кальция - 3,5 ммоль/л)



Рис. 22.2. Деформация конечностей у пациентки 13 лет с гиперпаратиреозом и аденокарциномой паращитовидной железы

23. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Этиология

Все наследственные синдромы множественных эндокринных опухолей имеют аутосомно-доминантный тип наследования.

Клинические варианты

- ♦ Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) I типа (синдром Вермера) (табл. 23.1).
- ♦ Синдром множественных эндокринных неоплазий II типа (синдромы Сипла и Горлина).
- ♦ Карни-комплекс.
- ♦ Синдром Пейтца-Йегерса.
- ♦ Синдром фон Хиппеля-Линдау.
- ♦ Нейрофиброматоз I типа.
- ♦ Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева.

Таблица 23.1. Характеристика синдрома множественных эндокринных неоплазий

Синдромы	Клинические проявления	Этиология
МЭН I типа	• Гиперпаратиреоз. • Аденомы гипофиза. • Опухоли из островковых клеток поджелудочной железы. • Опухоли (аденомы) надпочечников. • Аденомы ЩЖ	Мутации в гене <i>MEN1</i>
МЭН IIA типа	• Медуллярный рак ЩЖ. • Феохромоцитома (40-60%). • Аденома (аденомы) околощитовидных желез	Активирующие мутации в гене <i>RET</i>
МЭН IIB типа	• Медуллярный рак ЩЖ. • Феохромоцитома. • Мукозные невриномы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. • Марфаноподобная внешность	

Детям и взрослым с генетически подтвержденным диагнозом МЭН II типа («RET-позитивные») проводят превентивную тотальную тиреоидэктомию.

Карни-комплекс

Этиология. Аутосомно-доминантное наследование, мутации в гене *PRKAR1A* [альфа-субъединицы 1 протеинкиназы A, 17q22-24 (OMIM #160980)].

Клинические проявления.

- ◆ Пигментные пятна на коже и слизистых оболочках полости рта (лентигиноз).
- ◆ Миксома сердца.
- ◆ Опухоли яичек из клеток Сертоли с кальцинатами (часто двустороннее поражение, редко злокачественные).
- ◆ Миксома кожи или слизистой оболочки.
- ◆ Пигментная нодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Кушинга).
- ◆ Карцинома ЩЖ.
- ◆ Киста/опухоль яичников
- ◆ Соматотропная аденома (акромегалия).
- ◆ Опухоль из шванновских клеток.
- ◆ Опухоль молочной железы.
- ◆ Голубые невусы, множественные.
- ◆ Остеохондромиксома.

Синдром Пейтца-Йегерса

Этиология. Аутосомно-доминантное наследование, мутации в гене серинтреонин киназы (*STK11*, OMIM #175200).

Основные клинические проявления.

- ◆ Лентигиноз.
- Полипоз (гамартомы) кишечника.
- ◆ Опухоли яичек (с кальцинатами, часто двусторонние, редко злокачественные).
 - ◆ Опухоли молочной железы.
 - ◆ Опухоли ЩЖ.



Рис. 23.1. Лентигиноз у пациента 15 лет с Карни-комплексом

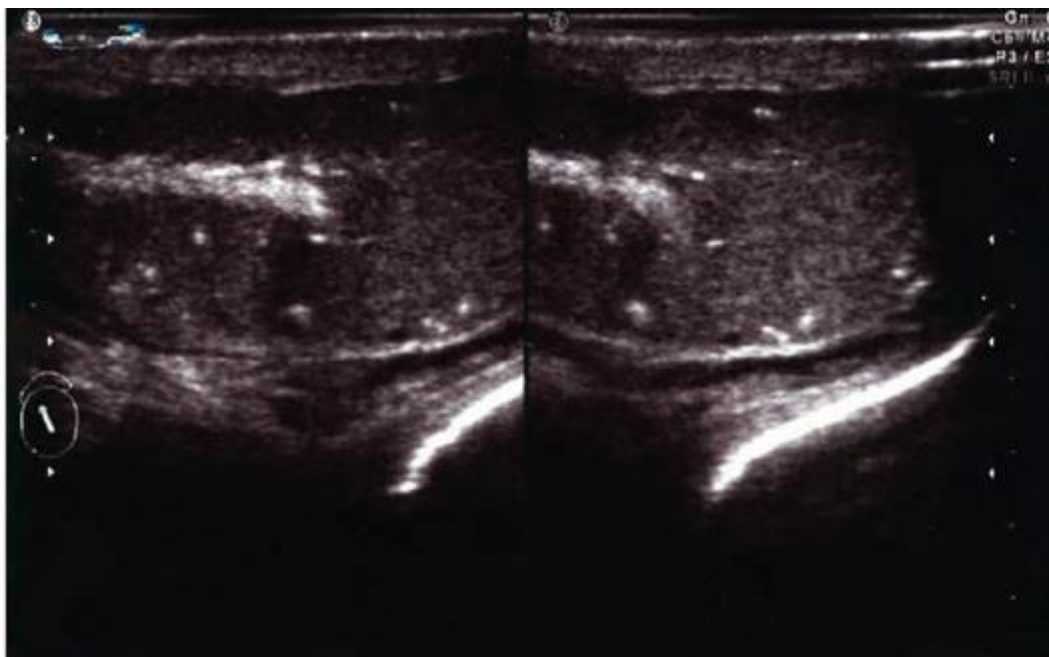
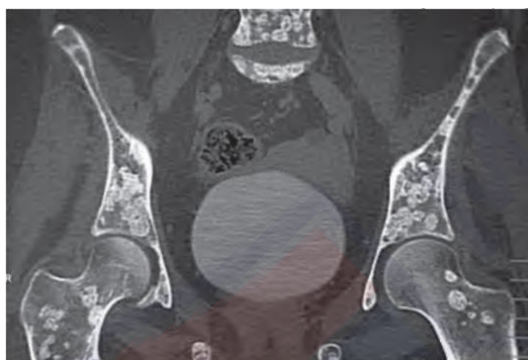


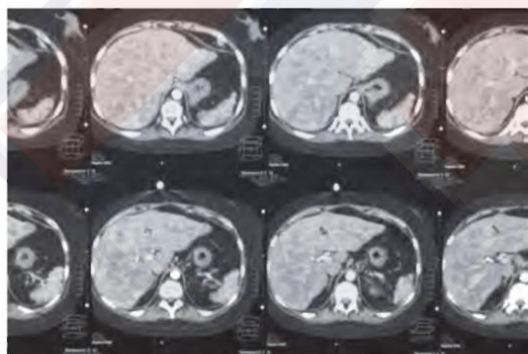
Рис. 23.2. Сертоли-клеточная опухоль яичек с двусторонним поражением и кальцинатами у пациента 15 лет с Карни-комплексом (УЗИ)



Рис. 23.3. Невринома языка у пациентки 13 лет с синдромом МЭН IIВ типа



а



б

Рис. 23.4. Поражение печени (а) и костей (б) у пациентки 15 лет с соматостатиномой поджелудочной железы и карциноидным синдромом (КТ). Первичный очаг при жизни найден не был, диагноз установлен на основании иммуногистохимического исследования биоптата печени

24. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз - нарушение фосфорно-кальциевого обмена, обусловленное дефектом синтеза, секреции или периферического действия паратгормона.

Частота

Редкие (орфанные) заболевания у детей; точная частота не известна.

Этиология

Представлена в табл. 24.1.

Таблица 24.1. Этиология гипопаратиреоза

Нозология	Клинические особенности	Ген, дефект	Тип наследования
Наследственные варианты			
С низким уровнем паратгормона			
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС 1-го типа)	Хронический кожнослизистый кандидоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция и другие аутоиммунные нарушения	AIRE	АР
Синдром Ди Джорджи (велокардиофасциальный синдром, SATCH22синдром)	Аплазия тимуса и паращитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета	Делеция 22q11,делеция 10p3	В основном спорадические случаи, редко АД
Семейный изолированный гипопаратиреоз	Нет других проявлений	PTH, GCM2	АД, АР
Бараката (HRDсиндром)	Нейросенсорная тугоухость, аномалии почек	GATA3	АД
Синдром Кенни- Каффи или Саньяд- Сакати	Задержка умственного развития, низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии глаз	TBCE	АР
Митохондриальная энцефалопатия (MELAS синдром)	Лактоацидоз, инсультоподобные состояния	Дефекты митохондриальной ДНК	Тип наследования
Нозология	Клинические особенности	Ген, дефект	
Наследственные варианты			
Гипомагниемия	Нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагниурией, патология глаз (колобома, миопия, нистагм)	Claudi 16, 19, TRPM6	АР, АД

Синдром Кернса-Сейра	Наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия, птоз, СД	Дефекты митохондриальной ДНК	Наследование по материнской линии
С нормальным или низким уровнем паратгормона			
Аутосомно-доминантная гипокальциемия	Гиперкальциурия	CaSR	АД
С высоким уровнем паратгормона			
Псевдогипопаратиреоз типа 1а (остеодистрофия Олбрайта)	Ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение IV и V метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты	GNAS	АД
Псевдогипопаратиреоз типа 1b		Дефекты метилирования генаGNAS	АД
Остеопетроз (мраморная болезнь)		TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1, CLCN и др.	АР, АД
Приобретенные варианты			
Послеоперационный гипопаратиреоз	Последствия тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии		

Примечание. АД - аутосомно-доминантный тип наследования; АР - аутосомнорецессивный тип наследования; ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота.

Клиническая картина

Симптомы гипокальциемии в основном обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи.

- ♦ Судороги (в том числе генерализованные тонико-клонические).
- ♦ Спазмы отдельных мышц лица (симптом Хвостека), кистей, карпопедальный рефлекс - «рука акушера» в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти.
- ♦ Мышечная слабость.

- ◆ Боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья кистей, лица (например, типично онемение вокруг рта).
- ◆ Ларингоспазм.
- ◆ Нарушения сердечного ритма (синдром удлинённого интервала QT и др.).
- ◆ У новорожденных гипокальциемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, однако могут быть генерализованные судороги, апноэ и острая сердечно-сосудистая недостаточность.
- ◆ Симптом Труссо: сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5-15 мм рт.ст. выше систолического) в течение 2-3 мин провоцирует судорожное сокращение мышц кисти, приводящих ее в положение «руки акушера».
- ◆ Кальцинаты в области базальных ганглиев - синдром Фара (выявляют при КТ головного мозга).
- ◆ Катаракта.
- ◆ Гипоплазия зубной эмали (у детей младшего возраста).

Диагностика

Общие лабораторные признаки всех форм гипопаратиреоза:

- ◆ низкий уровень общего и ионизированного кальция в сыворотке крови;
- ◆ высокий уровень фосфора в сыворотке крови.

Остальные показатели (уровень паратгормона, кальций-креатининовый индекс) могут отличаться в зависимости от формы гипопаратиреоза.

Лечение

Основной метод лечения при гипопаратиреозе любой этиологии - постоянная заместительная терапия препаратами гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).

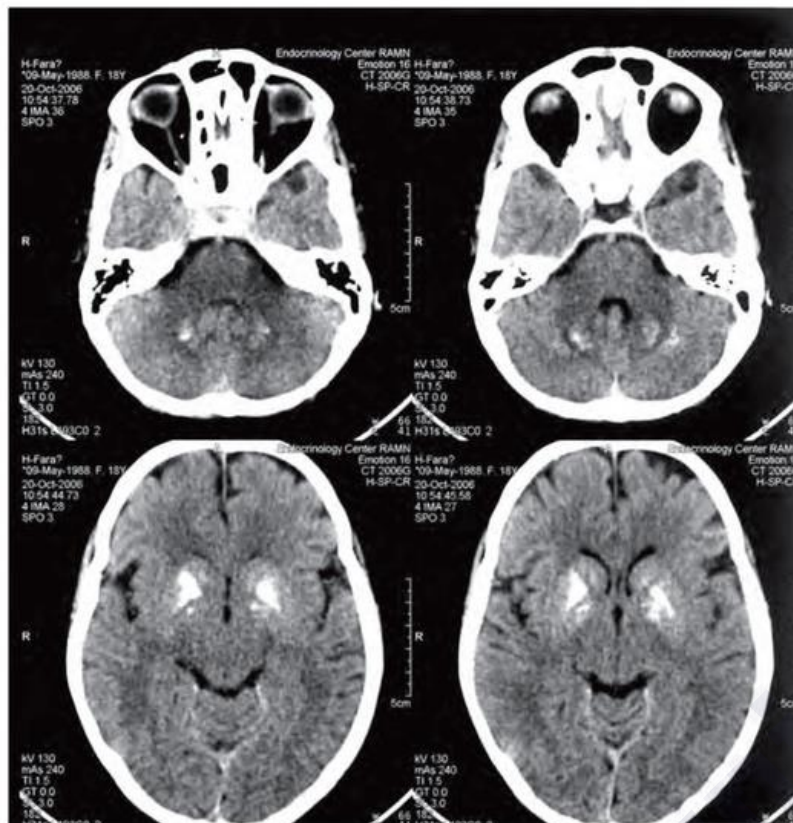


Рис. 24.1. Синдром Фара (кальцификаты в головном мозге) при гипопаратиреозе (КТ)



Рис. 24.2. Семейный случай псевдогипопаратиреоза типа 1a

25. ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Клинический синдром, обусловленный дефицитом гормонов коры надпочечников (кортизола и/или альдостерона).

Частота

Редкие (орфанные) заболевания у детей; точная частота неизвестна.

Этиология первичной хронической надпочечниковой недостаточности

- ♦ Наследственные формы: более 10 наследственных моногенных заболеваний, проявляющихся первичной надпочечниковой недостаточностью (табл. 25.1).
- ♦ Приобретенная (двусторонняя адреналэктомия, опухоли, метастатическое поражение, инфекционные заболевания).

Таблица 25.1. Наследственные варианты первичной хронической надпочечниковой недостаточности

Нозологическая форма	Дополнительные клинические признаки	Ген, мутации в котором приводят к заболеванию
Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа	Хронический кожно-слизистый кандидоз. Гипопаратиреоз. Малые компоненты (алопеция, аутоиммунный гепатит, СД, аутоиммунный тиреоидит, гипогонадизм, гипоплазия зубов и др.)	<i>AIRE</i>
Аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа	Аутоиммунный тиреоидит. Болезнь Грейвса. СД 1-го типа	
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	Снижение зрения, слуха, расстройство поведения. Изменения на МРТ головного мозга (очаги демиелинизации). Нарушение походки, слабость в ногах. Гипергонадотропный гипогонадизм	<i>ALD</i>
Семейный изолированный	Нормальная минералокортикоидная функция	<i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i>

глюкокортикоидный дефицит		
Нозологическая форма	Дополнительные клинические признаки	Ген, мутации в котором приводят к заболеванию
Врожденная дисфункция коры надпочечников	Нарушение формирования наружных гениталий	STAR, CYP11A1, 3βГСД, CYP17, CYP21, CYP11B1, POR
Синдром Олгроува (триплет А)	Ахалазия кардии. Алакримия. Неврологические нарушения. Гиперкератоз подошв	ALADIN
Синдром Смита-Лемли-Опица	Пороки развития почек, сердца. Микроцефалия. Птоз. Гипоспадия	DHCR7
Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечника	Гипогонадотропный гипогонадизм. Миодистрофия Дюшенна. Дефицит транскарбамилазы	DAX-1, делеция X-хромосомы
IMAGe синдром	Внутриутробная задержка роста. Метафизарная дисплазия. Аномалии развития мочеполовой системы	CDKN1C

Клиническая картина

- ♦ Гиперпигментация кожного покрова и слизистых оболочек (локальная или диффузная), бледность или сероватый оттенок кожи.
- ♦ Судорожный синдром, приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение).
- ♦ Низкое АД, постоянная слабость, повышенная утомляемость.
- ♦ Снижение аппетита, тяга к соленой пище, потеря веса.
- ♦ Повторная рвота, тошнота, диарея.

Диагностика

- ♦ Низкий уровень кортизола в сыворотке крови.
- ♦ Высокий уровень АКТГ в сыворотке крови.
- ♦ Низкий уровень натрия в сыворотке крови.

- ♦ Уровень кортизола менее 500 нмоль/л после стимуляции синактеном*.
- ♦ Высокий уровень калия в сыворотке крови и высокий уровень ренина в плазме (при минералокортикоидном дефиците).

Лечение

Заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Осложнения

Адреналовый криз.

Профилактика

Семейное консультирование при моногенных заболеваниях.



Рис. 25.1. Гиперпигментации у разных пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью (а-в)

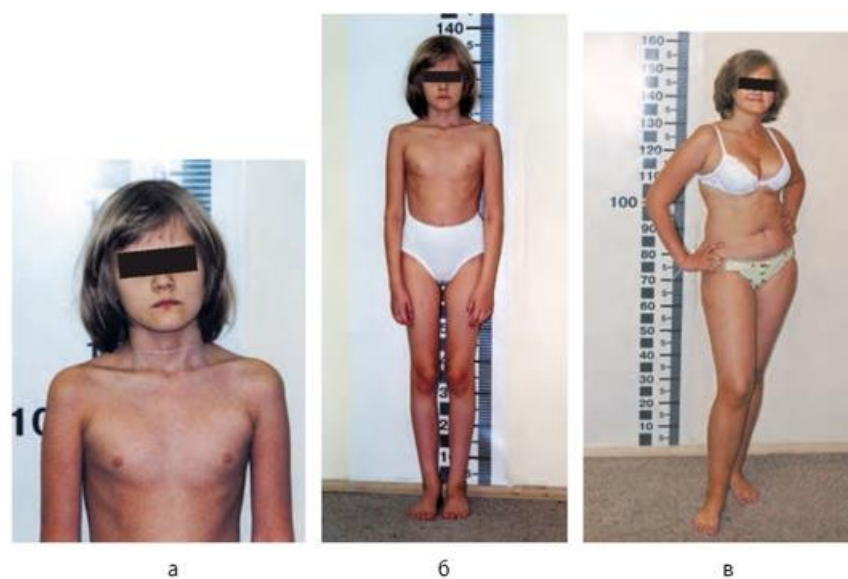


Рис. 25.2. Внешний вид пациентки с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью до начала лечения (13 лет, а-б) и на фоне заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами (15 лет, в)



Рис. 25.3. Формирование евнухоидных диспропорций тела, гиперпигментация кожи у мальчика с дефектом гена *DAX-1* (первичная надпочечниковая недостаточность и гипогонадотропный гипогонадизм): а - в 12 лет; б - в 15 лет до начала терапии тестостероном

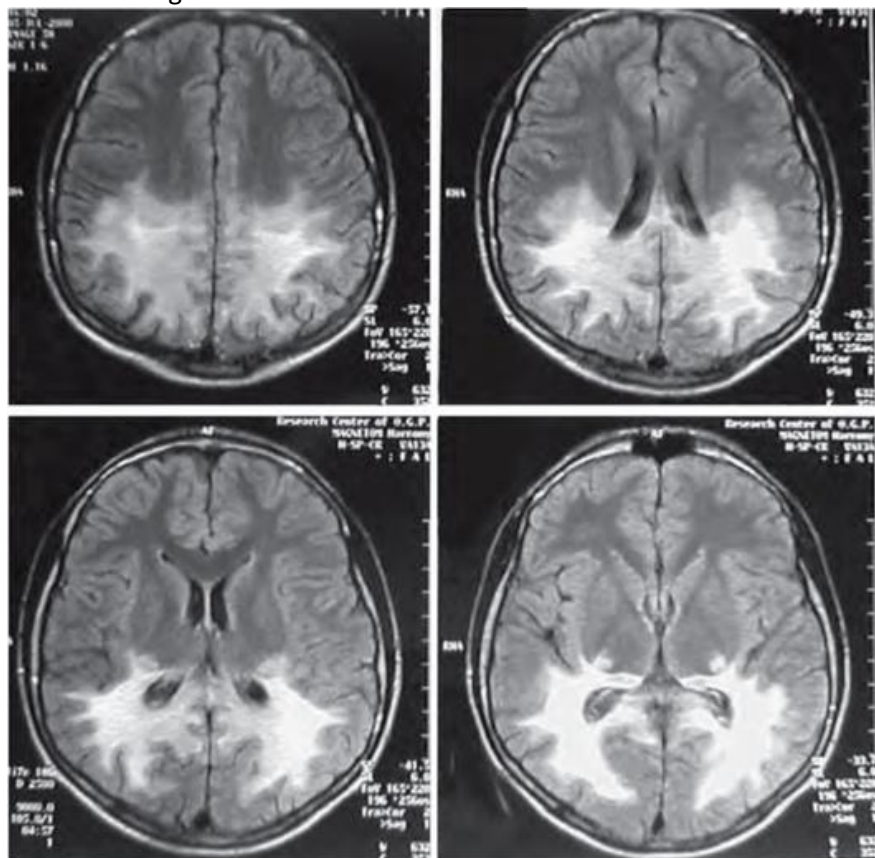


Рис. 25.4. МРТ головного мозга. Очаги демиелинизации головного мозга у пациента с церебральной формой X-сцепленной аденолейкодистрофии



Рис. 25.5. Гиперкератоз у пациента с синдромом Олгроува

26. ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Группа заболеваний, при которых сочетается аутоиммунное поражение одновременно нескольких эндокринных органов.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа

Синонимы: кандидо-полиэндокринный синдром; APECED

- autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется:

♦ **триадой главных клинических компонентов:**

- хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- гипопаратиреоз;
- хроническая первичная надпочечниковая недостаточность;

♦ **множеством малых компонентов** - очаговой алопецией, гипоплазией зубов, СД, аутоиммунным гепатитом, мальабсорбцией, аутоиммунным тиреоидитом, первичным гипогонадизмом, пернициозной анемией, витилиго, кератоконъюнктивитом с синдромом сухого глаза;

♦ **более редкими симптомами** - аутоиммунной кольцевидной эритемой с суставным синдромом и лихорадкой, метафизарной дисплазией, аутоиммунной ретинопатией, интерстициальным нефритом, аутоиммунной красноклеточной аплазией и др.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа обусловлен мутациями в гене *AIRE* (**A**utoimmune **RE**gulator), кодирующем транскрипторный белок - аутоиммунный регулятор. Заболевание в большинстве случаев проявляется в детском возрасте, является редким, частота в странах Европы составляет 1:25 000-1:180 000. В России частота заболевания не определена, в регистре Института детской эндокринологии ЭНЦ (Москва) на сентябрь 2014 г. было 98 пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа

Характеризуется сочетанием аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона) с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ - аутоиммунным тиреоидитом или диффузным токсическим зобом (синдром Шмидта) и/или с СД 1-го типа (синдром Карпентера). Заболевание чаще проявляется во взрослом возрасте, среди женщин встречается в 2 раза чаще. Наследование полигенное.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа

Сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит или диффузный токсический зоб) с любыми другими аутоиммунными компонентами (алопеция, витилиго, пернициозная анемия, СД, целиакия и др.) за исключением надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза. Наследование полигенное.

Лечение

Симптоматическое.

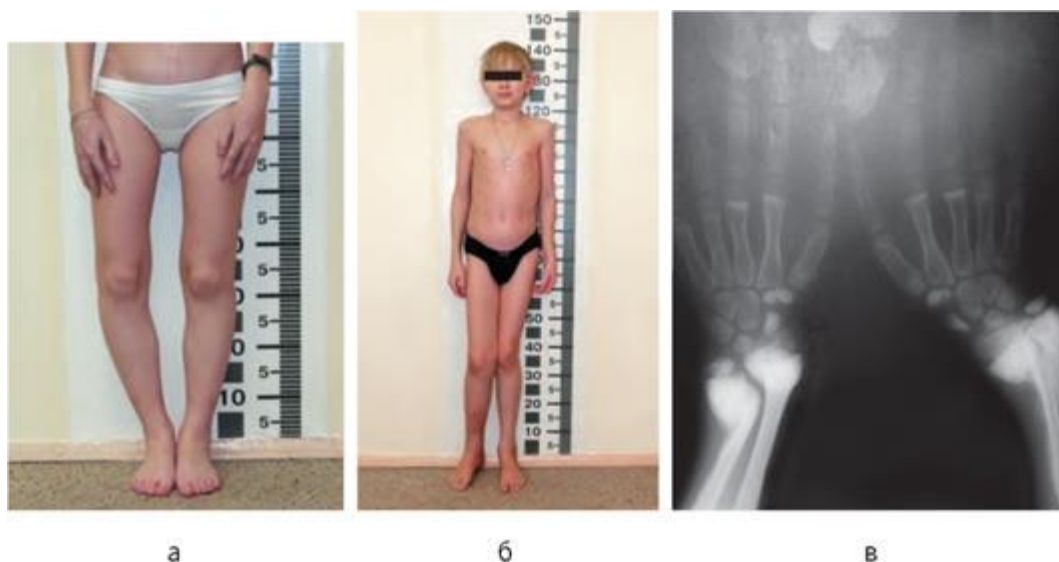


Рис. 26.1. Метафизарная дисплазия у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (а-в)



Рис. 26.2. Кандидоз кожи, ногтей (а-б) и онихомикоз (в-г) у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа



Рис. 26.3. Аутоиммунная кольцевидная эритема у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа



Рис. 26.4. Гипоплазия зубной эмали у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (а-г)



Рис. 26.5. Синдром мальабсорбции у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (увеличение живота)



Рис. 26.6. Алопеция очаговая у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (а-в)



Рис. 26.7. Витилиго у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1-го типа (а-б)



Рис. 26.8. Гиперпигментация кожи при первичной надпочечниковой недостаточности: а - диффузная; б - локальная (сосков); в - над мелкими суставами



Рис. 26.9. Аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа: первичная надпочечниковая недостаточность и диффузный токсический зоб у пациентки 12 лет (синдром Шмидта)



Рис. 26.10. Аутоиммунный полигланулярный синдром 3-го типа: диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия и очаговая алопеция (универсальная форма с отсутствием волос на голове, бровей и ресниц) у пациента 17 лет



Рис. 26.11. Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа, семейный случай

27. СОМАТОТРОПИНОМА (СТГ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА)

Частота

Неизвестна.

Этиология и патогенез

В 40% СТГ-продуцирующих аденом гипофиза была обнаружена мутация альфа-субъединицы G-белка. В случае семейных изолированных аденом гипофиза в 20% случаев выявляют мутации в гене AIP.

Клиническая картина

- ◆ Выраженное ускорение темпов роста.
- ◆ Акромегалоидные изменения внешности.
- ◆ Быстрое увеличение размеров обуви (на 1,5 размера и более в год).
- ◆ Гипергидроз и повышенная сальность кожи.
- ◆ Первичная или вторичная аменорея у девочек пубертатного возраста.
- ◆ Головные боли, плохо купируемые традиционными анальгетиками.
- ◆ Зрительные нарушения (чаще всего выпадение полей зрения).
- ◆ СТГ-продуцирующие аденомы могут встречаться в составе синдрома МЭН I типа и синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева.

Диагностика

- ◆ Определение базальных уровней СТГ и ИРФ-1, которые значительно повышены.
- ◆ Проведение стандартного ГТТ на подавление СТГ (1,75 г глюкозы на 1 кг веса, не более 75 г; определение уровней СТГ и гликемии в 0, 30, 60, 90 и 120 мин; в норме уровень СТГ должен опуститься до 1 нг/мл и ниже).
- ◆ МРТ головного мозга, при подозрении на микроаденому - с контрастным усилением.

Лечение

- ◆ Хирургическое удаление (в большинстве случаев трансфеноидальное).
- ◆ Медикаментозная терапия (в первую очередь, длительно действующими аналогами соматостатина) в дооперационном периоде с целью уменьшения размеров опухоли, снижения ее гормональной активности.

Источник KingMed.info

♦ Лучевая терапия или радиохирurgia при невозможности/неэффективности оперативного лечения.

Осложнения

Явления гипопитуитаризма при хирургическом удалении (СТГ недостаточность, несахарный диабет, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм).

Профилактика

Не разработана.



28. ПРОЛАКТИНОМА (ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА)

Частота

Неизвестна.

Этиология и патогенез

Пролактиномы чаще, чем другие аденомы гипофиза, могут являться составляющей частью синдрома МЭН I типа; в этих случаях они более агрессивны по сравнению со спорадическими пролактиномами. Патогенез неизвестен.

Клиническая картина

♦ Симптомы, связанные с гиперпролактинемией (при микро- и макроаденомах):

- у девочек - первичная или вторичная аменорея, галакторея;
- редко - задержка роста, избыточный вес; ▫ у мальчиков - задержка полового развития, избыточный вес.

♦ Неврологические проявления (при макроаденомах):

- головные боли, сужение полей зрения, возможны застойные явления дисков зрительных нервов;

- у мальчиков чаще диагностируют макропролактиномы, когда появляются неврологические симптомы.

♦ Пролактиномы могут встречаться в составе синдрома МЭН I типа.

Диагностика

♦ Определение базального уровня пролактина в крови (стресс при заборе крови может вызвать умеренную гиперпролактинемию, поэтому рекомендовано 2-3-кратное определение, желательно через 30 мин после установки катетера в вену).

♦ МРТ головного мозга (при подозрении на микроаденому - с контрастным усилением).

Лечение

♦ Метод выбора - медикаментозная терапия агонистами дофамина.

♦ При резистентности или непереносимости препаратов, при макропролактиномах больших размеров, сопровождающихся выраженными неврологическими и зрительными нарушениями, - хирургическое удаление.

Источник KingMed.info

♦ В послеоперационном периоде при сохраняющейся гиперпролактинемии - терапия агонистами допамина.

Осложнения

Явления гипопитуитаризма при хирургическом удалении (СТГнедостаточность, несахарный диабет, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм).

Профилактика

Не разработана.



29. КРАНИОФАРИНГИОМА

Частота

Около 9% всех опухолей ЦНС и около 55% опухолей хиазмально-селлярной области.

Этиология и патогенез

Опухоль развивается из остатков клеток эпителия кармана Ратке. Краниофарингиомы склонны к образованию кист и кальцификатов. Опухоль доброкачественна, но может инфильтрировать окружающие ткани.

Клиническая картина

- ♦ Общемозговые симптомы (головные боли, рвота, нарушение сознания).
- ♦ Зрительные нарушения (снижение остроты зрения, признаки атрофии зрительных нервов, сужение полей зрения).
- ♦ Эндокринные нарушения (задержка роста; проявления несахарного диабета - полиурия, полидипсия; ожирение; вторичный гипотиреоз; вторичный гипокортицизм; вторичный гипогонадизм).

Диагностика

- ♦ МРТ/КТ головного мозга.
- ♦ Осмотр глазного дна и определение полей зрения.
- ♦ Гормональное исследование (при необходимости - коррекция вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма, явлений несахарного диабета).

Лечение

- ♦ Транскраниальное/трансназальное удаление опухоли.
- ♦ При наличии кистозной формы опухоли с минимальной солидной частью возможна установка системы типа Оммайя с последующей аспирацией кистозного содержимого.
- ♦ После оперативного лечения - стереотаксическая лучевая терапия или радиохирurgia (по показаниям).

Осложнения

- ♦ СТГ-недостаточность.
- ♦ Вторичный гипотиреоз.
- ♦ Вторичный гипокортицизм.

Источник KingMed.info

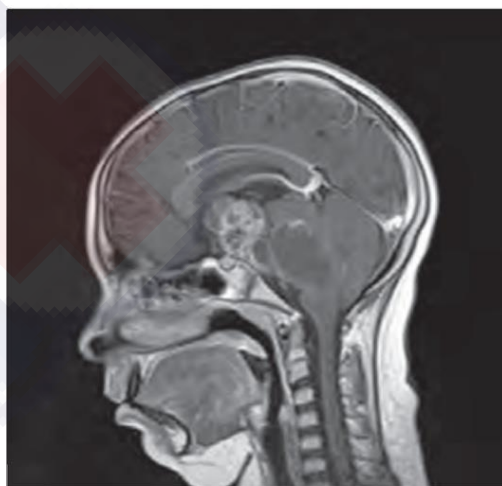
- ◆ Несахарный диабет.
- ◆ Вторичный гипогонадизм.
- ◆ Диэнцефальное ожирение.

Профилактика

Не разработана.



а



б

Рис. 29.1. Внешний вид пациентки 13 лет с диагнозом: краниофарингиома, состояние после удаления и лучевой терапии; гипопитуитаризм, СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, несахарный диабет (а). МРТ этой же пациентки (б)

30. РАХИТОПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рахит - синдром, характеризующийся деформациями скелета вследствие нарушения минерализации хрящевой ткани ростовых пластинок трубчатых костей.

Некоторые формы рахита имеют наследственную природу, к ним относят следующие.

♦ Витамин-D-зависимый рахит.

- Витамин-D-зависимый рахит I типа (дефицит 1 α -гидроксилазы).
- Витамин-D-зависимый рахит II типа (мутация гена-рецептора витамина D).

♦ Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит.

♦ Гипофосфатазия.

Витамин-D-зависимый рахит и витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит

Частота встречаемости витамин-D-зависимого и витамин-D-резистентного рахита точно неизвестна. Распространенность X-сцепленного гипофосфатемического рахита составляет 1:20 000.

В табл. 30.1 представлены основные дифференциально-диагностические признаки наследственных форм рахита.

Таблица 30.1. Дифференциально-диагностические признаки наследственных форм рахита

Признаки	Витамин-D-зависимый рахит		Витамин-D резистентный гипофосфатемический рахит
	витамин-D зависимый рахит I типа	витамин-D зависимый рахит II типа	
Тип наследования	Аутосомнорецессивный	Аутосомнорецессивный	X-сцепленный доминантный. X-сцепленный рецессивный. Аутосомно-доминантный. Аутосомно-рецессивный
Этиология	Мутация гена <i>CYP27B1</i>	Мутация гена <i>VDR</i>	Мутации генов <i>PHEX</i> , <i>DMP1</i> , <i>ENPP1</i> , <i>FGF23</i> , <i>SLC34A3</i> , <i>CLCN5</i> и др.
Признаки	Витамин-D-зависимый рахит		

	витамин-D зависимый рахит I типа	витамин-D зависимый рахит II типа	Витамин-D резистентный гипофосфатемический рахит
Патогенез	Дефицит 1α-гидроксилазы. Нарушение синтеза кальцитриола [1,25(OH)2D]	Резистентность органов-мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к кальцитриолу	Нарушение реабсорбции фосфатов в канальцах почек
Манифестация	3-6 мес	3-6 мес	1-2 года
Клиническая картина	Мышечная слабость. Боли в костях, суставах. Судороги. Рахитические деформации скелета (развернутая нижняя апертура грудной клетки, рахитические «четки», «браслетки», гипертрофия лобных и теменных бугров, О- или Х-образные деформации конечностей). Переваливающаяся («утиная») походка. Позднее прорезывание зубов или их раннее выпадение (олигодентия). Отставание в физическом развитии. В тяжелых случаях - переломы конечностей, ключиц		Выраженная деформация нижних конечностей (О- или Х-образная, по типу «дующего ветра»). Рахитические «браслетки» на кистях рук. Мышечная гипотония нижних конечностей. Отставание в физическом развитии. Позднее прорезывание зубов или их раннее выпадение
Специфические признаки		Возможна тотальная алопеция, включая брови, ресницы	Спонтанные абсцессы зубов
Изменения показателей крови			
Кальций, ммоль/л	Снижен	Снижен	Норма
Фосфат	Снижен	Снижен	Значительно снижен
Щелочная фосфатаза, Ед/л	Повышена	Повышена	Повышена
Паратгормон, пг/мл	Повышен	Значительно повышен	Умеренно повышен
Признаки	Витамин-D-зависимый рахит		Витамин-D резистентный гипофосфатемический рахит
	витамин-D зависимый рахит I типа	витамин-D зависимый рахит II типа	
Изменения в моче			

Фосфатурия	Имеется	Имеется	Значительно выражена (низкие индексы реабсорбции фосфора - TRP, TmP/GFR)
Кальциурия	Отсутствует	Отсутствует	Норма/имеется
Аминоацидурия	Имеется	Имеется	Отсутствует
Рентгенологические признаки			
	Бокаловидное расширение метафизов длинных трубчатых костей, размытость и нечеткость зон обызвествления, диффузное разряжение структуры костной ткани. Ядра окостенения в эпифизах теряют костную структуру и рентгенологически не определяются. В местах большой нагрузки костное вещество может рассасываться, образуя зону просветления (зона Лоозера)		
Лечение			
	Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) в физиологических дозах. Редко - дополнительно препараты кальция	Активные метаболиты витамина D (кальцитриол) в больших дозах + препараты кальция	Препараты фосфора + активные метаболиты витамина D в физиологических дозах
Осложнения			
	Прогрессирование заболевания при неадекватном лечении		Прогрессирование заболевания при неадекватном лечении. Корректирующие операции (остеотомии) на нижних конечностях до 12-13 лет - частые рецидивы и усугубление деформаций
Профилактика			
	Проведение пренатальной и предимплантационной диагностики в семьях, где есть пациенты с верифицированным диагнозом		

Гипофосфатазия

Гипофосфатазия - прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ).

Частота

В настоящее время точно неизвестна. В мире приблизительная частота заболеваемости составляет 1:200 000-300 000 новорожденных.

Этиология и патогенез

Гипофосфатазия развивается вследствие дефицита ЩФ, который возникает из-за мутации в гене, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ ALP. Снижение активности ЩФ ведет к гипоминерализации, нарушениям со стороны костей скелета и другим полиорганным осложнениям.

Классификация гипофосфатазии основана на моменте появления первых признаков и/или симптомов заболевания:

- ♦ перинатальная форма (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- ♦ младенческая форма (младше 6 мес);
- ♦ детская форма (6 мес - 18 лет);
- ♦ взрослая форма (старше 18 лет).

Отдельно выделяют **одонтогипофосфатазию**, при которой отмечают только выпадение зубов.

Клиническая картина

Зависит от формы заболевания.

- ♦ Наиболее тяжелые формы - неонатальная и младенческая, проявляющиеся В₆-зависимыми судорогами, выраженной мышечной гипотонией, дыхательной недостаточностью, задержкой физического развития, краниосиностомозом.
- ♦ При детской форме гипофосфатазии наблюдают рахитоподобные деформации конечностей, задержку роста, нарушение походки, раннее выпадение зубов, миопатии.

Диагностика

- ♦ Лабораторная диагностика: снижение активности ЩФ и повышение уровней ее субстратов (неорганический пирофосфат, фосфоэтаноламин, пиридоксальфосфат).
- ♦ Рентгенологическая диагностика: разрежение костной ткани в метафизах.
- ♦ Молекулярно-генетическое исследование гена *ALP*.

Лечение

Фермент-заместительная терапия специфичной рекомбинантной ЩФ.

Осложнения

При отсутствии лечения летальность при неонатальной и младенческих формах гипофосфатазии достигает 50%, при детской форме нередко наблюдают инвалидизацию.



Рис. 30.1. Рентгенограмма трубчатых костей при витамин-D-зависимом рахите: бокаловидное расширение, нечеткость и размытость метафизов лучевой и локтевой кости



а



б

Рис. 30.2. Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит у девочки 3 лет: О-образная деформация ног (а). Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит у мальчика 6 лет: О-образная деформация ног и задержка роста (б)



а



б

Рис. 30.3. Мальчик 5 лет (а) и девочка 6 лет (б) с витамин-D-резистентным гипофосфатемическим рахитом: деформация ног по типу «дующего ветра»



Рис. 30.4. Пациент 1,5 лет с витамин-D-зависимым рахитом IA типа: выпадение зубов с 1 года 3 мес



Рис. 30.5. Больной С., 20 лет: гипофосфатемический рахит, X-сцепленная форма



Рис. 30.6. Разряжение метафизов при гипофосфатазии



Рис. 30.7. Гипофосфатазия: вальгусная деформация ног



Рис. 30.8. Гипофосфатазия: деформация грудной клетки

31. ОЖИРЕНИЕ

Частота

5,5-11,8% детского населения (в РФ).

Этиология и патогенез

Избыточное накопление жировой ткани в организме при ожирении связано с переизбытком поступающих с пищей калорий в условиях низкой физической активности (гиподинамии) и наследственной предрасположенности.

Клиническая картина

- ♦ Постепенное увеличение массы тела, часто с абдоминальным распределением жировой ткани (увеличение окружности талии).
- ♦ При наличии инсулинорезистентности могут присутствовать кожные проявления.

Диагностика

Ожирение определяют по данным перцентильных таблиц или кривых индекса массы тела (ИМТ) в виде стандартных отклонений - SDS (standard deviation score). В них учитывают не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Критерием ожирения следует считать SDS ИМТ $> +2$ (ВОЗ).

Всем пациентам с ожирением для скрининга сопутствующих метаболических нарушений показаны дополнительные исследования.

- ♦ Биохимический анализ крови с оценкой липидограммы (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и активности ферментов печени (АЛТ, АСТ).
- ♦ Стандартный ОГТТ с определением глюкозы натощак и через 2 ч.
- ♦ Оценка АД.
- ♦ УЗИ брюшной полости.
- ♦ Исследование состава тела методом биоимпедансометрии (исходно и в динамике).

Лечение

Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку, - мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (Школа ожирения).

- ♦ Диетотерапия: стол № 8 по Певзнеру.
- ♦ Физическая нагрузка: ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 мин в день (ВОЗ).

♦ Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена.

- Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет, - **орлистат**.

- Применение препаратов метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом СД 2-го типа.

Осложнения

♦ Нарушение углеводного обмена (НТГ, НГН, СД 2-го типа).

♦ Инсулинорезистентность.

♦ Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречаемые у детей состояния).

♦ Дислипидемия.

♦ Артериальная гипертензия.

♦ Задержка полового развития (и относительный андрогеновый дефицит).

♦ Синдром гиперандрогении.

♦ Нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.).



Рис. 31.1. Кривая индекса массы тела у мальчиков в возрасте 0-5 лет

ИМТ по возрасту Мальчики

от 5 до 19 лет (z-scores)

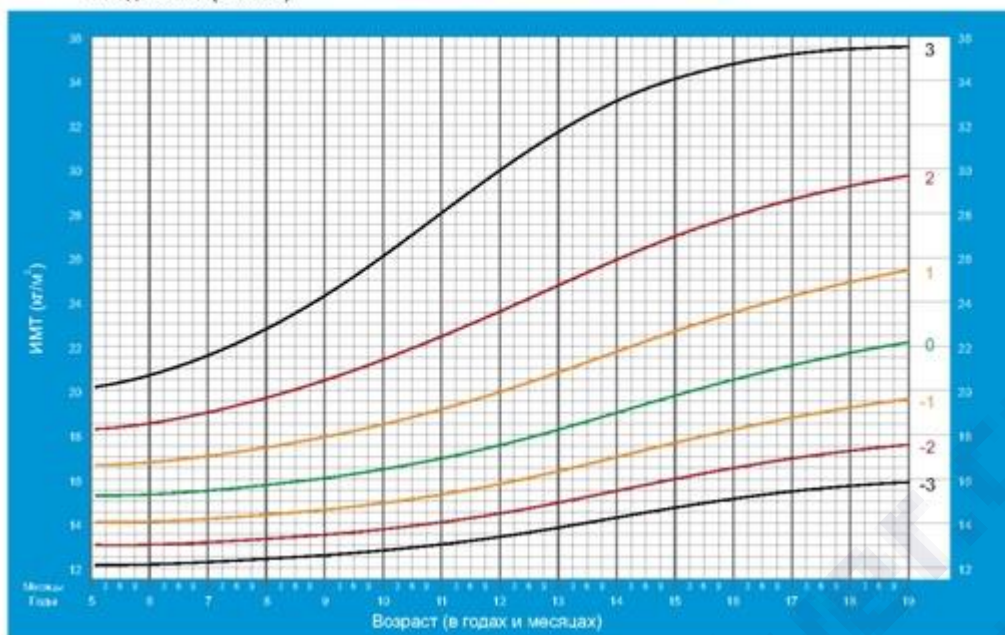


Рис. 31.2. Кривая индекса массы тела у мальчиков в возрасте 5-19 лет

ИМТ по возрасту Девочки

От рождения до 5 лет (z-scores)

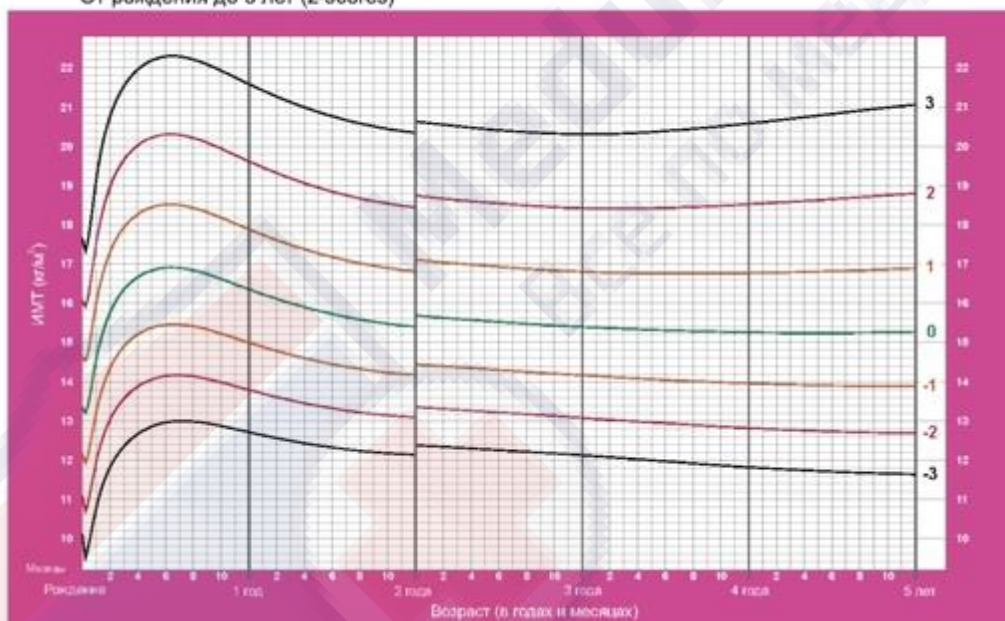


Рис. 31.3. Кривая индекса массы тела у девочек в возрасте 0-5 лет

ИМТ по возрасту Девочки

от 5 до 19 лет (z-scores)

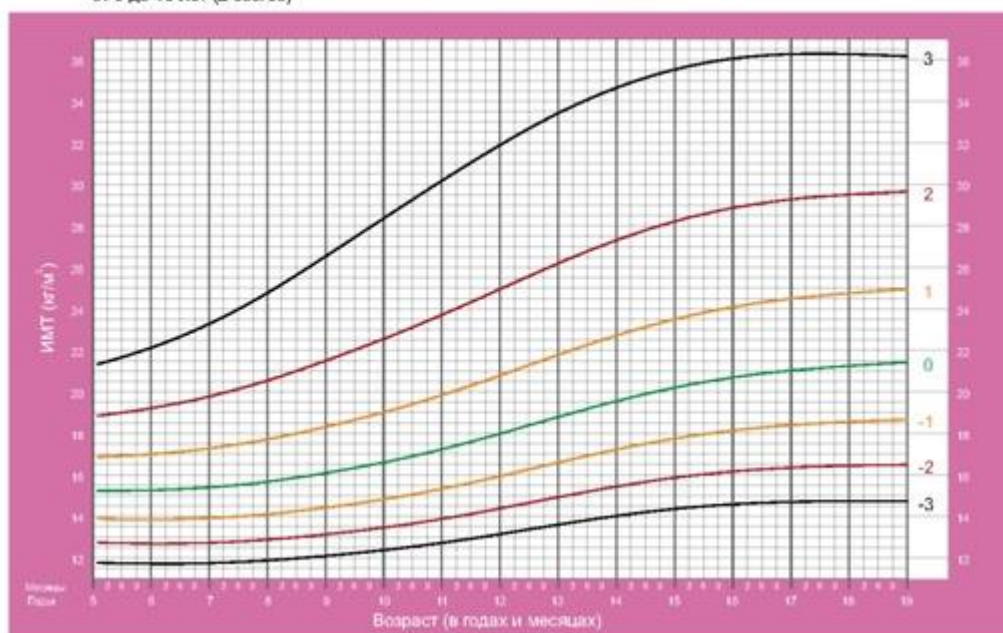


Рис. 31.4. Кривая индекса массы тела у девочек в возрасте 5-19 лет



Рис. 31.5. Гиперпигментация кожи подмышечных областей у подростка с ожирением



Рис. 31.6. Фолликулярный кератоз кожи плеч



а



б

Рис. 31.7. *Acanthosis nigricans* кожных складок шеи у пациента с выраженной инсулинорезистентностью (уровень инсулина натощак - 88 мкЕд/мл при норме до 26,3 мкЕд/мл) (а-б)



Рис. 31.8. Ожирение, акромикрия



Рис. 31.9. Ожирение, стрии

32. СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

Синдром Прадера-Вилли - мультисистемное генетическое заболевание, возникающее при нарушении экспрессии участка длинного плеча 15-й хромосомы отцовского происхождения (локусы 11-13), самая частая генетическая причина ожирения.

Частота

1:10 000-1:30 000 новорожденных.

Клиническая картина

- ♦ До рождения: снижение двигательной активности плода и/или неправильное положение плода (тазовое предлежание).
- ♦ Выраженная мышечная гипотония и вялость сосания (до 2 лет жизни).
- ♦ Задержка психомоторного и речевого развития.
- ♦ Гиперфагия (с 2 лет жизни).
- ♦ Ожирение.
- ♦ Задержка полового развития, крипторхизм (гипогонадизм).
- ♦ Задержка роста (СТГ-дефицит).
- ♦ Гипотиреоз.
- ♦ Субклинический гипокортицизм.
- ♦ Синдром апноэ сна.
- ♦ Нарушение поведения (обсессивно-компульсивные расстройства, вспышки гнева).
- ♦ Нейрокогнитивные расстройства.

Характерные фенотипические особенности:

- ♦ маленькие кисти и ступни;
- ♦ долихоцефалия;
- ♦ страбизм;
- ♦ узкое височное расстояние;
- ♦ миндалевидные глаза;
- ♦ опущенные углы рта;
- ♦ гипопигментация кожи.

Диагностика

Молекулярно-генетическое исследование 15-й пары хромосом (анализ аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* методом метиспецифической полимеразной цепной реакции - ПЦР).

Лечение

♦ Массаж, лечебная физическая культура при мышечной гипотонии у детей младшего возраста.

♦ Занятия с логопедом, дефектологом.

♦ Контроль доступности пищевых продуктов.

♦ Гипокалорийное сбалансированное питание с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов, жиров и включением в рацион продуктов, содержащих витамины, макроэлементы, клетчатку. Суточная энергетическая ценность - 10 ккал/см роста пациентов с синдромом Прадера-Вилли (углеводы - не более 45%, жиры - не более 30% суточной энергетической ценности).

♦ Дозированная физическая нагрузка.

♦ **Заместительная гормональная терапия.**

♦ **Рекомбинантный ГР** - подкожно в вечернее время из расчета 1 мг/м² с целью улучшения антропометрических параметров (конечный рост, размеры кистей и стоп), композиционного состава тела (уменьшение жировой массы и увеличение мышечной), повышения физической силы, энергетической активности.

♦ **Противопоказания:**

▫ выраженное ожирение (превышение веса на 200% идеальной массы тела и более или ИМТ >95-й перцентили) в сочетании с осложнениями (апноэ сна, стеатогепатит или патология углеводного обмена);

▫ синдром апноэ сна тяжелой степени тяжести (рекомендовано проведение полисомнографии для диагностики и установки степени тяжести апноэ, а также оценка состояния нёбных и носоглоточных миндалин до и во время терапии рекомбинантным ГР, особенно в первые 3-6 мес лечения).

- **Тиреоидные препараты** [левотироксин натрия (эутирокс*, L-тироксин*)] - внутрь 1 р/сут утром за 20 мин до еды из расчета 50 мкг/м²/сут при наличии гипотиреоза.

- **Препараты тестостерона и эстрогенов** для лечения гипогонадизма у мужчин и женщин с синдромом Прадера-Вилли соответственно.

- Глюкокортикоиды [гидрокортизон (кортеф*)] - внутрь в дозе 5-10 мг/м²/сут при присоединении интеркуррентных заболеваний, в периоперативный период у пациентов с гипокортицизмом.

♦ Коррекция нейрокогнитивных нарушений и расстройств поведения психологом/психиатром.

♦ СИПАП-терапия при лечении синдрома обструктивного апноэ сна.



Рис. 32.1. Мышечная гипотония у девочки 5 мес с синдромом Прадера-Вилли



а



б

Рис. 32.2. Антропометрические особенности у мальчика 3 лет 9 мес с синдромом Прадера-Вилли: узкая височная часть черепа, долихоцефалия, маленький рот с тонкой верхней губой, акромикрия, прямые боковые и внутренние края кистей и голеней (а-б)



Рис. 32.3. Морбидное ожирение у мальчика 11 лет с синдромом Прадера-Вилли



Рис. 32.4. Мальчик 11 лет с характерными клиническими признаками синдрома Прадера-Вилли: ожирение, узкая височная часть черепа, долихоцефалия, тонкая верхняя губа, акромикрия, прямые боковые и внутренние края кистей и голеней, последствия самопоражения кожи в результате обсессивно-компульсивных расстройств (а, б)



Рис. 32.5. Морбидное ожирение у девочки 18 лет с синдромом Прадера-Вилли



Рис. 32.6. Морбидное ожирение у мальчика 18 лет с синдромом Прадера-Вилли

33. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ В ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Тесты для оценки функций гипофиза

Оценка секреции соматотропного гормона

Пробы на стимуляцию секреции соматотропного гормона.

♦ Проба с клонидином (клофелином*).

- **Механизм.** Клонидин относят к группе агонистов α_2 -адренорецепторов. Механизмы стимуляции секреции СТГ до конца не ясны. Предполагают, что его действие связано со стимуляцией ГР-РГ. Второй возможный механизм - его ингибирующее влияние на высвобождение соматостатина.

- **Методика.** Доза клонидина - 0,15 мг/м² внутрь. Определение уровня СТГ проводят через 0, 15, 30, 60, 45, 90, 120 мин.

- Интерпретация:

▫ уровень СТГ >10 нг/мл - нормальный; ▫ уровень СТГ <7 нг/мл - тотальный дефицит гормона роста; ▫ уровень СТГ 7-10 нг/мл - парциальный дефицит гормона роста.

- Осложнения.

▫ На фоне теста могут отмечаться сонливость, вялость, снижение АД, брадикардия, поэтому после введения клонидина необходим контроль АД каждые 30 мин в течение 3 ч.

▫ При значительном снижении АД после завершения пробы можно ввести подкожно кофеин в возрастных дозах или внутримышечно гидрокортизон (12,5-50 мг).

♦ Проба с аргинином.

- **Механизм.** Использование аргинина для проведения стимуляционных проб на выброс СТГ связано с его предполагаемыми α -адренергическим и серотонинергическим действиями, а также со способностью подавлять секрецию соматостатина. Кроме того, в отличие от других стимуляционных проб на выброс СТГ проба обладает относительно хорошей переносимостью.

- **Методика.** 10% раствор аргинина гидрохлорида* вводят внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 0,5 г/кг (не более 30 г). Определение уровня СТГ проводят через 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.

- **Интерпретация:**

▫ уровень СТГ >10 нг/мл - нормальный; ▫ уровень СТГ <7 нг/мл - тотальный дефицит гормона роста;

▫ уровень СТГ 7-10 нг/мл - парциальный дефицит гормона роста.

- Тест обладает относительно небольшой информативностью и специфичностью. В 25% случаев могут отмечаться ложнонизкие показатели СТГ.

- **Осложнения.** У некоторых пациентов (особенно с дефицитом массы) при проведении теста может развиваться отсроченная гипогликемия, реже отмечается рвота.

♦ **Проба с инсулином** (инсулин-индуцированная гипогликемия).

- **Показания:**

▫ дифференциальная диагностика между СТГ-недостаточностью и другими формами низкорослости;

▫ подозрение на СТГ-секретирующую аденому гипофиза (соматотропиному).

- Предположительный **механизм** стимулирующего действия гипогликемии на выброс гормона роста - активация α_2 -адренорецепторов, что приводит к подавлению высвобождения соматостатина.

- **Методика.** Для проведения пробы используют инсулин* короткого действия в дозе 0,1 МЕ/кг. Концентрацию СТГ определяют через 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.

- **Интерпретация:**

▫ пробу считают достоверной, если уровень гликемии снижается до 2 ммоль/л;

▫ повышение уровня СТГ более 10 нг/мл исключает СТГ-недостаточность;

▫ у 50% больных с соматотропиномой отмечают гиперергическую реакцию СТГ на стимуляцию;

▫ у части больных не отмечают достоверного изменения уровня СТГ.

- Основное **осложнение** пробы - тяжелые гипогликемические состояния, опасные возможностью летального исхода, поэтому пробу необходимо проводить при тщательном мониторинговании уровня гликемии. Необходимо иметь сладкие растворы для питья и растворы для внутривенного введения.

▫ При исходной гликемии менее 3 ммоль/л следует воздержаться от пробы.

▫ При появлении клинических симптомов гипогликемии и снижении уровня глюкозы крови менее 2,2 ммоль/л следует дать сладкое питье, а при отсутствии

эффекта внутривенно ввести 10% раствор декстрозы (глюкоза*) из расчета 5,0 мл/кг. При быстром купировании симптомов гипогликемии проба может быть продолжена.

- У детей младше 5 лет пробу с инсулином проводить не следует.

Пробы на подавление секреции соматотропного гормона.

♦ Оральный глюкозотолерантный тест.

- **Методика.** Пациент принимает глюкозу* внутрь из расчета 1,75 г/кг (не более 75,0 г). Определение уровня СТГ проводят через 0, 30, 60, 90, 120, 180 мин.

- Интерпретация:

- в норме в ответ на гипергликемию отмечают снижение уровня СТГ вплоть до минимально определяемых значений;
- у больных акромегалией снижения концентрации СТГ не происходит, а у 25-30% отмечают даже парадоксальный выброс СТГ в ответ на нагрузку глюкозой.

♦ Тест с бромокриптином (парлоделом*) на подавление секреции СТГ.

- **Показание:** подозрение на акромегалию. Тест одновременно позволяет определить эффективность возможной длительной терапии бромокриптином.

- **Механизм.** В норме агонист дофамина бромокриптин (парлодел*) стимулирует секрецию СТГ за счет подавления соматостатинового тонуса. У больных с соматотропиномой бромокриптин подавляет гиперсекрецию СТГ.

- **Методика.** Бромокриптин в дозе 2,5 мг принимают внутрь. Определение концентрации СТГ проводят через 0, 120, 240 мин.

- Интерпретация:

- в норме уровень СТГ в ответ на прием бромокриптина повышается;
- тест считают положительным, если уровень СТГ снижается на 50% исходного.

Пробы для определения функционального состояния рецептора гормона роста.

♦ Проба с СТГ.

- **Показание:** подозрение на дефект рецептора гормона роста (синдром Ларона).

- **Механизм.** Тест основан на способности гормона роста активировать секрецию ИРФ-1 в печени и заключается в сопоставлении концентраций ИРФ-1 до и после стимуляции.

- Методика:

- в 1-й день проводят определение базального уровня ИРФ-1;
- с 1-го по 4-й день на ночь подкожно вводят рекомбинантный ГР в дозе 0,1 МЕ/кг;
- на 5-й день утром проводят повторное определение ИРФ-1.

- **Интерпретация.** Повышение уровня ИРФ-1 менее чем на 15 нг/мл свидетельствует о резистентности к ГР.

Оценка секреции тиреотропного гормона

Тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ).

♦ **Показание:** оценка секреторного резерва ТТГ и степени подавления секреции ТТГ (при тиреотоксикозе).

♦ **Методика.** После определения базального уровня ТТГ внутривенно струйно вводят 200 мкг ТРГ (для детей доза ТРГ составляет 100 мкг/м² площади поверхности тела). Оценку стимулированного уровня ТТГ проводят через 30 мин.

♦ **Интерпретация:**

- уровень ТТГ после стимуляции должен превышать базальный, по крайней мере, на 2,5 мЕд/л;

- при вторичном гипотиреозе показатели базального ТТГ могут быть нормальными, однако отсутствует прирост концентрации ТТГ на стимуляцию.

♦ Реакция на тиролиберин* может быть снижена у больных с депрессией, хронической почечной недостаточностью, вторичным гипогонадизмом, на фоне приема глюкокортикоидов, L-допы, аспирина*, пероральных контрацептивов.

Осложнения. На фоне проведения пробы могут отмечаться тошнота, чувство жара, позывы на мочеиспускание, головная боль, повышение АД.

Оценка секреции пролактина

♦ **Тест с ТРГ.**

- **Механизм.** Тиролиберин* стимулирует выброс пролактина лактотрофами гипофиза.

- **Показание.** Дифференциальная диагностика гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза.

- **Методика.** После фонового определения концентрации пролактина внутривенно струйно вводят ТРГ в дозе 200-500 мкг. Определение концентрации пролактина проводят через 15, 30, 60 и 120 мин после введения ТРГ.

- Интерпретация:

- у здоровых лиц максимальную концентрацию пролактина отмечают на 15-30-й минуте, и она превышает исходную в 4-10 раз;
- для гиперпролактинемии опухолевого генеза реакция пролактина на стимуляцию отсутствует или снижена.

♦ Проба с метоклопрамидом.

- Механизм. Метоклопрамид относят к группе антагонистов дофамина центрального действия. Его введение стимулирует секрецию пролактина.

- Методика.

- Метоклопрамид вводят внутривенно струйно в дозе 10 мг. Определение концентрации пролактина проводят через 0, 15, 30, 60, 120 мин.
- Метоклопрамид в дозе 20 мг принимают внутрь. Уровень пролактина определяют через 0, 30, 60, 90, 120, 180 мин.

- Интерпретация:

- у здоровых лиц концентрация пролактина после стимуляции превышает исходную в 10-15 раз;
- при гиперпролактинемии опухолевого генеза реакция на метоклопрамид снижена или отсутствует.

Оценка секреции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона

Проба с люлиберином.

♦ Механизм. Люлиберин - гипоталамический гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Под его воздействием происходит стимуляция секреции ЛГ и ФСГ гипофизом.

♦ Показания:

- дети с задержкой полового развития с целью дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата;
- дети с ППР с целью дифференциальной диагностики между центральным и периферическим ППР.

♦ Методика.

- В классическом варианте внутривенно вводят 100 мкг синтетического аналога люлиберина. Определение ЛГ, ФСГ проводят исходно и через 15, 30, 60, 120 мин после стимуляции.

- У детей можно использовать синтетический аналог ГнРГ суточного действия - бусерелин (по 1 капле в каждую ноздрю) или трипторелин (диферелин*) по 0,1 мг подкожно. В этом случае уровень ЛГ, ФСГ исследуют исходно и через 1, 4, 24 ч после введения аналога.

♦ **Интерпретация.** Уровни ЛГ выше 10 Ед/л свидетельствуют об активации истинного (гонадотропинзависимого) полового развития.

Оценка секреции антидиуретического гормона Проба с лишением жидкости.

♦ **Показание.** Дифференциальная диагностика дефицита антидиуретического гормона (АДГ) (центральный несахарный диабет) от других причин гипотонической полиурии (нефрогенный несахарный диабет, психогенная полидипсия).

♦ **Механизм.** Важно понимать, что концентрационная способность почек индивидуальна, поэтому установить нижнюю границу нормы для осмоляльности мочи невозможно. Низкая осмоляльность мочи как в разовой порции мочи, так в серии порций и при пробе с ограничением жидкости не позволяет отличить дефицит АДГ от другой причины полиурии, поэтому пробу с лишением жидкости всегда дополняют определением соотношения осмоляльности мочи и плазмы и оценивают реакцию на введение АДГ или его синтетических аналогов. При невозможности определения осмоляльности вместо осмоляльности мочи можно использовать относительную плотность мочи, а вместо осмоляльности плазмы крови - уровень натрия в плазме крови.

♦ Методика.

- Если больной получает препараты АДГ, их отменяют с вечера накануне пробы. При выраженной полиурии пробу начинают в 6-8 ч утра. При незначительной полиурии или наличии у больного гипонатриемии пробу можно начать в полночь. Перед началом пробы больного взвешивают, измеряют пульс и АД, берут образец плазмы крови, в котором определяют уровни электролитов (калия, натрия). Затем больного просят не пить и каждый час определяют осмоляльность мочи. За больным проводят тщательное наблюдение. Пробу прекращают при ухудшении состояния больного, падении АД, признаках обезвоживания, потере массы тела более чем на 3-5% исходной.

- После того как осмоляльность мочи перестанет нарастать в 3-х последовательных порциях мочи, приступают ко второй части пробы. Перед этим у больного повторно берут кровь для определения уровня электролитов в плазме. Затем больному вводят

аргипрессин - 5 Ед подкожно или десмопрессин - 1 мкг подкожно, 10 мкг интраназально или 0,1-0,2 мг внутрь. После этого больному разрешают пить, а через 30-60 мин собирают последнюю порцию мочи и определяют ее осмоляльность.

♦ Интерпретация.

- В норме у здорового человека осмоляльность плазмы (уровень натрия в плазме) не нарастает или нарастает незначительно, а после введения АДГ осмоляльность мочи нарастает не более чем на 9%; при центральном несахарном диабете прирост осмоляльности всегда будет больше.

- Причины полиурии при отсутствии влияния АДГ на осмоляльность мочи - гипокалиемия, заболевания почек, нефрогенный несахарный диабет.

- При психогенной полидипсии проба затягивается на длительное время. В этом случае нарастание осмоляльности мочи после введения АДГ будет меньше чем на 9%.

Тесты для оценки функций надпочечников

Тесты для оценки функций коры надпочечников

Тесты с дексаметазоном на подавление секреции АКТГ гипофизом

Дексаметазон - высокоактивный глюкокортикоид, способный в небольшой концентрации подавлять секрецию АКТГ гипофизом. При радиоиммунологическом исследовании антитела к кортизолу очень слабо связываются с дексаметазоном, т.е. в ходе теста на фоне приема дексаметазона в крови и в моче определяют истинный кортизол. Это позволяет использовать дексаметазон в тестах подавления секреции АКТГ, не опасаясь его влияния на содержание кортизола в плазме и моче.

♦ **Малую дексаметазоновую пробу** проводят при подозрении на синдром гиперкортицизма для дифференциальной диагностики между функциональным и патологическим гиперкортицизмом.

- **Стандартный двухдневный тест.** Перед проведением пробы определяют фоновую суточную экскрецию кортизола. С 8.00 ч пациент принимает дексаметазон 0,5 мг каждые 6 ч (общая доза дексаметазона - 4 мг) в течение 2 сут. На 2-е сутки теста производят сбор суточной мочи на определение свободного кортизола. Через 6 ч после последнего приема дексаметазона в крови определяют уровни кортизола, АКТГ.

- **Ночной тест.** Детям дексаметазон назначают в 23.00-24.00 ч в дозе 0,3 мг/м² площади поверхности тела (взрослым - 1,0 мг). В 8.00 ч производят забор крови на определение кортизола. В норме концентрация кортизола должна быть менее 140 нмоль/л (5 мЕд/дл).

- **Интерпретация результатов.**

- Ночной тест является скрининговым для исключения гиперкортицизма. Уровень кортизола после проведения теста менее 140 нмоль/л (5 мЕд/дл) или снижение его на 50% исходного исключают гиперкортицизм.

- Уровни кортизола 140-275 нмоль/л (5-10 мЕд/л) требуют дальнейшего проведения двухдневного теста.

- Подавление уровня свободного кортизола мочи менее 27 нмоль/24 ч на 2-й день приема дексаметазона, а также снижение уровня кортизола крови менее 140 нмоль/л и АКТГ менее 2,2 пмоль/л (10 пг/мл) в ходе двухдневного теста свидетельствуют о подавлении секреции АКТГ и исключают гиперкортицизм.

- Определение кортизола в сыворотке крови после двухдневного теста не обязательно, но подтверждает показатели экскреции кортизола с мочой.

♦ **Большую дексаметазоновую пробу** проводят после подтверждения наличия гиперкортицизма с целью дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма, вызванных опухолями надпочечников, АКТГ-эктопированными опухолями и АКТГсекретирующими аденомами гипофиза. В отличие от опухолей надпочечников, секретирующих кортизол, и эктопированных опухолей, АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза частично сохраняют способность к отрицательной обратной связи после экзогенного введения больших доз глюкокортикоидов, т.е. на фоне введения больших доз дексаметазона уровень кортизола снижается.

- **Стандартный двухдневный тест.** После определения фоновой суточной экскреции кортизола и содержания кортизола и АКТГ в крови больной принимает 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 дней (общая доза дексаметазона - 16 мг). На 2-е сутки проводят определение кортизола мочи. Дополнительно через 6 ч после последнего приема дексаметазона возможно определение кортизола и АКТГ в крови.

- **Ночной тест.** В 23.00-24.00 ч детям старше 10 лет назначают 8 мг дексаметазона. В 8.00 ч проводят определение кортизола, АКТГ сыворотки крови.

- **Интерпретация результатов.**

- У 90% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга (АКТГпродуцирующими аденомами гипофиза) на 2-е сутки теста происходит снижение экскреции кортизола примерно на 50% исходного. Исключение - больные с гиперкортицизмом значительной тяжести, особенно при наличии макроаденомы.

- У подавляющего большинства больных с АКТГ-эктопированным синдромом результаты пробы отрицательные, однако в 5% случаев все же отмечается подавление секреции АКТГ, кортизола.

- При кортикостеромах снижения уровня кортизола не происходит.

При проведении тестов с дексаметазоном возможны следующие **сложности**, которые могут привести к неправильной трактовке результатов:

- ◆ неправильный сбор мочи;
- ◆ колебания в секреции гормонов опухолью, особенно при кортикостеромах и при эктопической продукции АКТГ;
- ◆ нарушение схемы приема дексаметазона пациентом;
- ◆ аномалии метаболизма дексаметазона.

Тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ).

◆ Показания:

- дифференциальная диагностика различных форм гиперкортицизма;
- исследование секреции АКТГ аденогипофизом при подозрении на вторичный гипокортицизм.

◆ **Механизм.** Тест дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма основан на том, что аденомы гипофиза, продуцирующие АКТГ, способны отвечать на стимуляцию КРГ в отличие от АКТГ-эктопированных и надпочечниковых опухолей, где имеет место гипоплазия гипофиза. Таким образом, проба необходима для дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и других форм гиперкортицизма. Проведение теста для диагностики вторичного гипокортицизма обусловлено низкой информативностью базального уровня АКТГ, который при этом заболевании может определяться в пределах нормы.

◆ **Методика.** Натощак проводят определение уровня АКТГ и кортизола. Через 30 мин внутривенно медленно вводят КРГ в дозе 1 мг/кг (взрослым - 100 мг). Далее уровни АКТГ и кортизола определяют через 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.

◆ Интерпретация:

- при АКТГ-продуцирующих аденомах гипофиза уровень АКТГ повышается на 35% исходного и более;
- при АКТГ-эктопированном синдроме и опухолях надпочечников подобных изменений не происходит;
- при подозрении на вторичную надпочечниковую недостаточность повышение уровня кортизола до 550 нмоль/л (20 мг/дл) и более в ответ на стимуляцию исключает этот диагноз; достаточным считают подъем уровня кортизола на 50% исходного.

Проба с адренокортикотропным гормоном.

♦ Для проведения пробы используют синтетический аналог АКТГ - тетракозактид (синактен*), мощно и быстро стимулирующий синтез глюкокортикоидов. Синактен* выпускают в двух формах - для внутривенного (для проведения кратковременной пробы) и внутримышечного введения (синактен депо* - для проведения длинной пробы). Синактен-депо* выпускают в форме суспензии, содержащей 1 мг активного вещества.

♦ Показания.

- Диагностика первичной надпочечниковой недостаточности.
- Выявление стертых дефектов биосинтеза гормонов надпочечников (неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы).
- Проведение пробы целесообразно лишь в случае получения сомнительных данных базальных уровней кортизола и 17-гидроксиprogестерона (17-ОНП):
 - базальный уровень кортизола более 500 нмоль/л исключает диагноз первичной надпочечниковой недостаточности и проведение пробы нецелесообразно;
 - базальный уровень 17-ОНП более 15 нмоль/л позволяет диагностировать неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы без проведения пробы;
 - у девочек-подростков определение базального уровня 17-гидроксиprogестерона и пробу с синактеном* проводят строго в фолликулярную фазу менструального цикла.

♦ Короткий тест с АКТГ (синактен*).

- **Методика.** За 30 мин до начала пробы проводят определение концентрации кортизола (диагностика первичной надпочечниковой недостаточности) и 17-ОНП (диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы). Синактен*, растворенный в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят внутривенно струйно в дозе 0,25 мг (детям до 1 года - 0,025 мг). Забор крови на определение концентрации кортизола осуществляют через 60 мин после стимуляции.

- Интерпретация.

- У здоровых детей синактен* повышает уровень кортизола в плазме минимум в 2 раза.
- Уровень кортизола на фоне стимуляции более 550 нмоль/л (200 нг/мл) исключает первичную надпочечниковую недостаточность.
- Повышение уровня 17-ОНП более 45 нмоль/л позволяет диагностировать неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы.

♦ **Длинная проба с АКТГ** (синактен-депо*).

- **Показания и методика.**

▫ Дифференциальная диагностика между первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью: после фонового определения свободного кортизола в суточной моче однократно вводят синактен-депо* в дозе 1 мг внутримышечно; на 1-й, 3-й, 5-й день после стимуляции проводят исследование мочи на свободный кортизол.

▫ Диагностика стертых дефектов стероидогенеза надпочечников (21-гидроксилазная недостаточность): определение базального уровня 17-ОНП, кортизола проводят с 8.00 до 9.00, а затем через 12 и 24 ч после внутримышечного введения синактена*. - Интерпретация.

▫ Нормальным считают подъем уровня кортизола на стимуляции в 3-5 раз.

▫ При полной первичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола не изменяется.

▫ В случае парциального гипокортицизма базальные показатели кортизола могут быть нормальными, однако увеличения концентрации кортизола к 3-му дню пробы не происходит.

▫ Уровень кортизола мочи при вторичной надпочечниковой недостаточности в первые дни после стимуляции может сохраняться прежним, однако к 3-5-му дню уровень свободного кортизола сравним с показателями после стимуляции здоровых лиц.

▫ Для неклассического варианта недостаточности 21-гидроксилазы характерен подъем 17-ОНП более 45 нмоль/л.

Пробы для оценки функций мозгового слоя надпочечников **Проба с α-блокатором**- тропafenом®.

♦ **Методика.** Внутривенно вводят 5 мг препарата, разведенного в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Контроль АД проводят до и в течение 5 мин (каждые 30 с) после введения тропafenа .

♦ **Интерпретация.** Пробу считают положительной, если в течение 3 мин систолическое АД снижается более чем на 30 мм рт.ст.

Пробу с гистамином, провоцирующую приступ, в детском возрасте применяют редко, поскольку у этой категории больных чаще имеет место высокая и стойкая артериальная гипертензия.

Тесты для оценки функций β-клеток поджелудочной железы

Проба с голоданием

Проба с голоданием - «золотой стандарт» диагностики врожденного гиперинсулинизма.

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка. В настоящее время стандартизированные протоколы данного диагностического теста у детей отсутствуют. Мы рекомендуем использовать следующие **временные промежутки**:

- ◆ новорожденные со ЗВУР - 2,5-3 ч;
- ◆ новорожденные с нормальным весом - 3,5-4 ч; дети в возрасте 1-3 мес - 6 ч;
- ◆ дети в возрасте 3-6 мес - 8 ч;
- ◆ дети в возрасте 6-12 мес - 10-12 ч;
- ◆ дети в возрасте 1-2 года - 15-18 ч;
- ◆ дети в возрасте 2-7 лет - 20 ч;
- ◆ дети старше 7 лет - 24 ч.

В ходе пробы всем больным необходимо проводить мониторинг гликемии. Новорожденным с высокой потребностью во внутривенной инфузии контроль уровня сахара крови необходим каждые 15-20 мин; детям более старшего возраста контроль гликемии можно выполнять каждые 30-60 мин. Пробу останавливают в любой момент при развитии гипогликемии.

На первом этапе обследования базально и на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3 ммоль/л) необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели:

- ◆ уровни инсулина, С-пептида, кортизола, ГР в сыворотке крови;
- ◆ уровень кетоновых тел в плазме крови или в моче;
- ◆ уровень свободных жирных кислот;
- ◆ уровень аммония в сыворотке крови;
- ◆ анализ крови на спектр аминокислот и ацилкарнитинов (только на фоне голодания);
- ◆ анализ крови на лактат.

ВВ! Пробу с голоданием следует проводить в условиях стационара под наблюдением квалифицированного медицинского персонала и только при наличии венозного доступа. Если ребенок на момент обследования получает инфузию глюкозы*, резко ее отменять не следует - необходимо плавное снижение скорости поступающего

раствора (шаг снижения - 5 мл/ч каждые 15-20 мин). Забор крови для гормонального исследования проводят при снижении уровня гликемии менее 3 ммоль/л.

NB! У новорожденных с врожденным гиперинсулинизмом гипогликемии могут развиваться стремительно и носить минимальные клинические проявления, поэтому при проведении пробы необходимо подготовить 10% раствор декстрозы (глюкоза*) для болюсного введения, а также иметь глюкагон, введение которого может потребоваться при потере венозного доступа.

Интерпретация результатов пробы с голоданием при врожденном гиперинсулинизме.

- ◆ Уровень инсулина в крови будет иметь определяемые значения на фоне гипогликемии (>2 мкЕд/мл). Уровень инсулина не обязательно будет высоким (!), формально он может не выходить за пределы референсных значений.
- ◆ Уровень С-пептида базально и в момент гипогликемии будет нормальным или повышенным.
- ◆ Уровень кортизола в момент гипогликемии может быть ниже 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности.
- ◆ Уровень СТГ в момент гипогликемии будет иметь нормальные/ высокие значения.
- ◆ Уровни кетоновых тел и свободных жирных кислот на фоне голодания будут низкими (не будет адекватного нарастания по сравнению с базальными показателями).
- ◆ Уровень аммония в крови может быть нормальным или значительно повышенным (при лейцинчувствительной гипогликемии).
- ◆ Уровни аминокислот и ацилкарнитина должны сохранять нормальные соотношения.
- ◆ Уровень лактата крови - в пределах нормы.

Проба с глюкагоном

- ◆ **Показание.** Проба может быть использована в качестве дополнительного подтверждающего метода диагностики и завершать пробу с голоданием.
- ◆ **Методика.** Пациенту внутримышечно или внутривенно вводят глюкагон в дозе 0,3-0,5 мг/кг (не более 1 мг). Уровень гликемии оценивают через 5, 10, 15 и 30 мин.
- ◆ **Интерпретация.** Подъем гликемии должен составить не менее чем на 1,7 ммоль/л от исходного значения.

Оральный глюкозотолерантный тест

Показания:

- ♦ оценка состояния углеводного обмена;
- ♦ определение уровня инсулиносекреции;
- ♦ определение чувствительности к инсулину.

Методика проведения ОГТТ. В течение 3 дней до проведения теста обследуемый должен получать питание с достаточным содержанием углеводов (не менее 200-250 г/сут). Пробу проводят утром натощак после 10-14 ч голодания (но не более 16 ч), на фоне обычной физической активности, в положении сидя или лежа. Предпочтительна установка внутривенного катетера. У обследуемого осуществляют взятие венозной крови для определения уровня гликемии и иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак, после чего он выпивает глюкозу* из расчета 1,75 г/кг массы тела (но не более 75 г), растворенную в стакане воды (250 мл), в течение 5 мин (можно с добавлением сока лимона). Исследование концентраций ИРИ и глюкозы в крови проводят натощак (0 мин), а также через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Тест не проводят во время инфекционного заболевания, при повышении температуры тела. Образцы крови не должны иметь гемолиза, так как он вызывает быстрое разрушение ИРИ.

Интерпретация результатов ОГТТ. Существует две системы единиц измерения глюкозы крови - традиционная (в мг%) и международная система - СИ (в ммоль/л):
1 ммоль/л = 18 мг% (мг/100 мл, мг/дл).

♦ Оценка гликемии.

- В соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагностическое значение имеют следующие **уровни глюкозы плазмы крови натощак:**

- **нормальное содержание глюкозы** в плазме крови натощак составляет до 6,1 ммоль/л (<110 мг/100 мл);
- содержание глюкозы в плазме крови натощак в пределах 6,1-7,0 ммоль/л (110-126 мг/100 мл) определяют как **НГН**;
- уровень гликемии в плазме натощак более 7,0 ммоль/л (> 126 мг/100 мл) расценивают как предварительный диагноз **сахарного диабета**, который должен быть подтвержден.

- **При проведении орального глюкозотолерантного теста:**

- **нормальная толерантность к глюкозе** характеризуется гликемией через 2 ч после нагрузки глюкозой менее 7,8 ммоль/л (<140 мг/100 мл);

- повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8-11,1 ммоль/л (140-200 мг/100 мл) свидетельствует о **нарушении толерантности к глюкозе** (НТГ);

- содержание глюкозы в плазме венозной крови через 2 ч после нагрузки глюкозой более 11,1 ммоль/л (>200 мг/100 мл) свидетельствует о диагнозе **сахарного диабета**, который должен быть подтвержден последующими исследованиями.

♦ **Оценка ИРИ.** Уровень ИРИ более 18 мкЕд/мл натощак или выброс ИРИ более 150 мкЕд/мл в ходе ОГТТ свидетельствуют об гиперинсулинемии, инсулинорезистентности.

Тесты для оценки функций половых желез

Проба с гестагенами

♦ **Показание.** Ановуляторная олигоили аменорея при подозрении на лютеиновую недостаточность.

♦ **Механизм.** Эстрогены вызывают пролиферацию слизистой оболочки матки, тогда как гестагены приводят к секреторной трансформации уже стимулированного эстрогенами эндометрия. При ановуляторных циклах эстрогены вырабатываются в достаточном количестве, однако имеет место недостаточность желтого тела, и, как следствие, гестагенов.

♦ **Методика.** Для проведения теста используют медроксипрогестерон по 10 мг/сут внутрь в течение 6 дней или 1% раствор прогестерона внутримышечно в течение 6 дней.

♦ Интерпретация.

- Появление менструалоподобной реакции через 3 сут после отмены гестагенов свидетельствует о том, что эндометрий нормально реагирует на эстрогены, и, следовательно, уровни ЛГ и ФСГ достаточны для нормальной секреции эстрогенов, а аменорея обусловлена нарушением овуляции и образования желтого тела.

- При отсутствии менструалоподобной реакции можно предположить дефицит ЛГ и ФСГ либо гипоплазию эндометрия. В этом случае показано проведение эстроген-прогестероновой пробы.

Стимуляционная проба с эстрогенами и прогестагенами

♦ **Показание.** Определение функциональной активности эндометрия, как правило, после отрицательной пробы с гестагенами.

♦ **Методика.** По аналогии с нормальным циклом следует принимать эстрогены (эстрадиола валерат 1 мг) в течение 10-12 дней. Затем добавляют гестагены (медроксипрогестерон 10 мг/сут) в течение 10-12 дней.

♦ **Интерпретация.**

- При появлении менструалоподобной реакции на 3-5-е сутки после отмены препаратов можно сделать вывод о сохранности функции эндометрия.

- Отсутствие реакции свидетельствует о гипоплазии эндометрия.

Проба с хорионическим гонадотропином

♦ **Показания:**

- подозрение на анорхидизм для определения наличия тестикулярной ткани;
- интерсексуальное строение наружных гениталий для дифференциальной диагностики форм ложного мужского гермафродитизма (при подозрении на дефицит 5 α -редуктазы и дефицит 17(3-гидроксистероиддегидрогеназы).

♦ **Механизм.** Хорионический гонадотропин, связываясь с рецепторами к ЛГ клеток Лейдига, стимулирует секрецию тестостерона.

♦ **Методика.** Базальный уровень тестостерона (а также андростендиона, 5 α -дегидротестостерона) определяют в период 8.00-10.00 ч. Затем внутримышечно вводят хорионический гонадотропин в дозе 5000 Ед/м² площади поверхности тела. Забор крови после стимуляции проводят через 48-72 ч после последней инъекции. Хорионический гонадотропин следует вводить строго внутримышечно, поскольку препарат плохо всасывается из жировой ткани. Неправильное введение препарата, особенно у пациентов с избыточной массой тела, может привести к недостаточной стимуляции синтеза тестостерона, и, соответственно, к ложноотрицательным результатам.

♦ **Интерпретация.**

- Уровни тестостерона более 100 нг/дл (3,5 нмоль/л) у препубертатных мальчиков и более 900 нг/дл (31 нмоль/л) у мужчин свидетельствуют о сохранной функции клеток Лейдига.

- Повышенное соотношение 5 α -дегидротестостерона к тестостерону предполагает наличие у больного дефицита 5 α -редуктазы.

- Повышенное соотношение андростендиона к тестостерону свидетельствует о дефиците 17(3-гидроксистероиддегидрогеназы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология: Руководство для врачей. - М., 2002.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. - М.: ИндексПринт, 1998.
3. Детская эндокринология / Под ред. М.А. Жуковского. - М.: Медицина, 1995.
4. Нейроэндокринология / Под ред. Е.И. Маровой. - Ярославль: ДИА-пресс, 1999.
5. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. - М., 1999.
6. Blum W.F., Ranke M.B., Savage M.J. et al. Pharmacia Study Group. Insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestions for new diagnostic criteria // Acta Paed. - 1992. - N 383. - P. 125-126.
7. Laron Z., Topper E., Gil-Ad I. Oral clonidine - a simple, safe and effective test for growth hormone secretion / In: Laron Z., Butenandt O. Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application // Pediatric and adolescent endocrinology. - N 12. - P. 103-115. - Karger, Basel, 1983.
8. Liddle G.W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1960. - N 20. - P. 1539-1560.
9. New M., Lorenzen F., Lerner A., et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1983. - N 57. - P. 320-326.
10. Nugent C.A., Nichols T., Tyler F.H. Diagnosis of Cushing's syndrome: single dose dexamethasone test // Arch. Intern. Med. - 1965. - N 116. - P. 172-176.
11. Sippel W.D., Monig H.M., Partsch C.-J. Endokrinologische Funktions-Diagnostik. - Kiel, 1999.
12. Tassoni P., Cacciari E., Cau M. et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1990. - N 71. - P 230-234.
13. Wilson: Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed., 1998. - P. 580-582.